

**Änderungen in Serumlaktat,  
zentralvenöser Sauerstoffsättigung  
und Indozyaningrün-Plasmaverschwinderate  
bei abdominalchirurgischen Patienten**

**Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
„doctor medicinae“ (Dr. med.)**

**vorgelegt dem  
Rat der medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena  
von**

**Christian Fleischhauer  
geboren am 21.01.1979  
in Bautzen**

**Gutachter 1: PD Dr. W. Schummer, Jena**

**Gutachter 2: PD Dr. Dr. M. Ferrari, Jena**

**Gutachter 3: PD Dr. S. Sakka, Köln**

**Tag der öffentlichen Verteidigung: 01. September 2009**

„Die Neugier steht immer an erster Stelle  
eines Problems, das gelöst werden will.“

(Galileo Galilei, 1564-1642, Physiker und Astronom)

*Für meine Familie*

## Abkürzungsverzeichnis

AaDO <sub>2</sub>	Alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ASA	American Society of Anesthesiologists
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
APS	Acute Physiology Score
C	Konzentration
d	Tag
DO <sub>2</sub>	Sauerstoffangebot
EGDT	Early Goal Directed Therapy
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
Fa.	Firma
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorischer Sauerstoffanteil
GCS	Glasgow Coma Scale
HES	Hydroxyäthylstärke
HZV	Herzzeitvolumen
ICG	Indozyaningrün
ICG-PDR	Indozyaningrün-Plasmaverschwinderate
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
MAC	Minimale alveoläre Konzentration
MOV	Multiorganversagen
p	Wahrscheinlichkeit
p.o.	per os
PaO <sub>2</sub>	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PaCO <sub>2</sub>	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PAP	Pulmonalarterieller Druck
PCP	Pulmonalkapillärer Druck
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
r	Korrelationskoeffizient
RAP	Rechtsatrialer Druck
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
ScvO <sub>2</sub>	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung

SvO <sub>2</sub>	Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
t	Zeit
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVD	Zentralvenöser Druck
VO <sub>2</sub>	Sauerstoffverbrauch

## Einheiten

°C	Grad Celsius
g	Gramm
Gpt l <sup>-1</sup>	Giga-Partikel pro Liter
kD	Kilodalton
l	Liter
mbar	Millibar
mg	Milligramm
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
min	Minute
ml	Milliliter
mmol l <sup>-1</sup>	Millimol pro Liter
pg	Picogramm

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>IV</b>
<b>1. Zusammenfassung</b>	<b>1</b>
<b>2. Einleitung</b>	<b>3</b>
2.1. Scoring - Systeme .....	4
2.1.1. ASA - Klassifikation .....	4
2.1.2. APACHE II - Score .....	5
2.1.3. SAPS II - Score .....	8
2.1.4. SOFA - Score .....	9
2.2. Globaler O <sub>2</sub> - Transport .....	11
2.2.1. Erweitertes hämodynamisches Monitoring .....	11
2.2.2. Zentralvenöse Sauerstoffsättigung .....	12
2.2.3. Serumlaktat .....	14
2.3. Regionale Durchblutung.....	16
2.3.1. Hepato- und Splanchnikusperfusion.....	16
2.3.2. Indozyaningrün .....	17
2.3.3. Indozyaningrün - Plasmaverschwinderate (ICG-PDR) .....	19
2.3.4. Indozyaningrün - Blutclearance .....	21
<b>3. Ziele der Arbeit</b>	<b>22</b>
<b>4. Patienten und Methoden</b>	<b>23</b>
4.1. Patienten.....	23
4.2. Methoden und Datengewinnung .....	24
4.3. Datenerfassung und statistische Auswertung .....	26
<b>5. Ergebnisse</b>	<b>27</b>
<b>6. Diskussion</b>	<b>35</b>

<b>7. Schlussfolgerung</b>	<b>45</b>
<b>8. Literaturverzeichnis</b>	<b>46</b>
<b>9. Anhang</b>	<b>57</b>

# 1. Zusammenfassung

Dem Hepato-Splanchnikustrakt kommt bei der Entstehung von Sepsis und Multiorganversagen (MOV) eine entscheidende Bedeutung zu. Aufgrund der Translokation von Bakterien und Toxinen aus dem Darm gilt dieses Organsystem bei Verlust seiner physiologischen Barrierefunktion als „Auslöser und Motor“ von Sepsis und MOV. In Anlehnung an seinen Frühwarncharakter für Ischämie und Hypoxie bezeichnet man den Hepato-Splanchnikustrakt in der Literatur auch als „Kanarienvogel des Organismus“.

Die Messung der Durchblutung und Oxygenierung des Hepato-Splanchnikustraktes ist klinisch nur eingeschränkt möglich. Als ein bettseitiges Verfahren wird in den letzten Jahren zunehmend u.a. die Indozyaningrün-Plasmaverschwinderate (ICG-PDR) als ein Surrogatparameter für die Hepato-Splanchnikusperfusion benutzt.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei abdominalchirurgischen Patienten untersucht, ob und inwiefern globale Parameter die regionale Durchblutung und Oxygenierung insbesondere im Hepato-Splanchnikustrakt widerspiegeln.

Es wurden die Änderungen von globalen (zentralvenöse Sauerstoffsättigung, Serumlaktat) Markern miteinander und mit einer regionalen Variable (Indozyaningrün-Plasmaverschwinderate) verglichen. Mit Zustimmung der Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit 80 Patienten (44 Frauen, 36 Männer, Alter 26-100 Jahre, Mittelwert  $62 \pm 13$  Jahre) prospektiv untersucht. Alle Patienten unterzogen sich einem elektiven, abdominalchirurgischen Eingriff mit Darmresektion in Allgemeinanästhesie.

Nach Narkoseeinleitung wurden bei allen Patienten aufgrund klinischer Indikation ein arterieller sowie ein zentralvenöser Katheter platziert. Die Bestimmung von Serumlaktat und zentralvenöser Sauerstoffsättigung ( $ScvO_2$ ) erfolgte durch ein kommerzielles Blutgasanalysegerät. Die ICG-PDR wurde nicht-invasiv mittels eines photometrischen, transkutanen Systems erfasst.

Alle globalen und regionalen Variablen wurden zu Operationsbeginn und drei Stunden danach bestimmt. Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Serumlaktats ( $0,9 \pm 0,3 \text{ mmol l}^{-1}$  vs.  $1,3 \pm 0,6 \text{ mmol l}^{-1}$ ) sowie ein signifikanter Abfall der ICG-PDR ( $26,0 \pm 7,6 \text{ \% min}^{-1}$  vs.  $23,7 \pm 5,8 \text{ \% min}^{-1}$ ) zwischen beiden Messpunkten. Hingegen blieb die  $ScvO_2$  nahezu unverändert ( $78,4 \pm 7,2 \text{ \%}$  vs.  $77,4 \pm 6,4 \text{ \%}$ ). Die Änderungen der



verschiedenen globalen und regionalen Parameter wiesen keine Korrelation miteinander auf:

$\Delta$  ICG-PDR vs.  $\Delta$  Serumlaktat ( $r = 0,17$ ;  $p = 0,14$ ),  $\Delta$  ICG-PDR vs.  $\Delta$  ScvO<sub>2</sub> ( $r = 0,11$ ;  $p = 0,32$ ) und  $\Delta$  ScvO<sub>2</sub> vs.  $\Delta$  Serumlaktat ( $r = 0,14$ ;  $p = 0,20$ ).

Es bleibt zusammenzufassen, dass Änderungen in Serumlaktat, zentralvenöser Sauerstoffsättigung und Indozyaningrün-Plasmaverschwinderate nicht miteinander korrelieren. Somit sind keine Rückschlüsse von Veränderungen einer Variablen auf die Änderungen der anderen untersuchten Marker möglich.

Es bleibt zu berücksichtigen, dass sich die Mittelwerte für Serumlaktat, zentralvenöser Sauerstoffsättigung und Indozyaningrün-Plasmaverschwinderate im physiologischen bzw. normalen Bereich befanden. Ob und inwieweit sich die Ergebnisse bei Patienten mit eingeschränkter globaler und regionaler Perfusion anders darstellen, bleibt Gegenstand weiterer Untersuchungen.

## 2. Einleitung

Umfangreiche und lang dauernde Operationen, vor allem offene abdominalchirurgische Eingriffe, sind mit besonderen Risiken im Hinblick auf die Aufrechterhaltung der Organfunktion behaftet. Eine Verbindung zur Entstehung des Multiorganversagens (MOV) ist bekannt und Gegenstand der Forschung. Die Inzidenz für ein MOV bei großen abdominal- und gefäßchirurgischen Operationen beträgt zwischen 9% und 25% (Crump et al. 1988). Zwar konnten durch Modifikationen in der Therapie wie der Anwendung von intensivierten Flüssigkeitsregimes, gezieltem Einsatz von Antibiotika und frühzeitiger Gabe von Vasopressoren, bereits Fortschritte in der Behandlung des MOV erzielt werden. Das MOV gilt jedoch mit einer Mortalität von 50-70% noch immer als Haupttodesursache auf chirurgischen Intensivstationen in den westlichen Industrienationen (Pittet et al. 1995, Schoenberg et al. 1998).

Im Mittelpunkt der Entstehung des MOV bei chirurgischen Patienten steht unter anderem eine Gewebsverletzung, wie sie bei Operationen physikalisch oder thermisch erfolgen kann. Als Reaktion auf diese Verletzung entwickelt sich eine lokal begrenzte Entzündungsreaktion, die für den Organismus primär einen protektiven Charakter hat. Anders ist es jedoch, wenn die Entzündungsreaktion größeren Umfang erreicht oder das Immunsystem durch verschiedene Faktoren (wie z.B. Alter, chronische Krankheiten) in seiner Funktion gestört ist. Die lokale Entzündungsantwort kann dann auf andere Organsysteme übergreifen und es bildet sich eine systemische Entzündungsreaktion aus. Dieses wird als „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS) - eine generalisierte Entzündungsreaktion - bezeichnet. Bei einem SIRS mit nachgewiesener Infektion als Ursache spricht man von einer Sepsis. Diese kann bei Organdysfunktion (schwerer Sepsis) oder komplettem Organfunktionsverlust zu einem akut lebensbedrohlichen Krankheitsbild werden.

Ein weiterer Aspekt bei Patienten mit großen abdominalchirurgischen Operationen sind Flüssigkeitsverschiebungen im Organismus, die zu einer instabilen Kreislauf-funktion führen können. Im Rahmen dieser Eingriffe kommt es häufig zu einem erhöhten perioperativen Volumenumsatz, was zu erheblichem Verlust von Plasmaproteinen, besonders Albumin, in den Extravasalraum führen kann. Die Folge ist eine Umverteilung von Flüssigkeit aus dem intravasalen in den extravasalen bzw. den interstitiellen Raum. Eine derartige Flüssigkeitsverschiebung kann zu einer Organdysfunktion und Instabilität der Herz- und Kreislauffunktion beitragen. Aufgrund der

eingeschränkten Organperfusion ist für diese Patienten vielfach eine intensivmedizinische Behandlung mittels Infusionstherapie notwendig (Mythen und Webb 1994). Die oben genannten Bedingungen können zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von Komplikationen bzw. erhöhter postoperativer Morbidität und Mortalität führen (Meakins 1990, Bilevicius et al. 2001).

Aus diesem Grund scheint es bereits schon während der Operation angebracht, geeignete Einflussgrößen zum peri- und postoperativen Verlauf der Patienten zu erfassen. Dadurch würde sich die Möglichkeit bieten, gefährdete Patienten frühzeitig als solche zu identifizieren und adäquat zu behandeln. In der Anästhesie und Intensivmedizin bestehen eine Reihe unterschiedlicher Systeme, eine Abschätzung und Bewertung vorzunehmen.

Mit Hilfe von Scoring-Systemen können Patienten schon prä- bzw. perioperativ bestimmten Risikoklassen zugeordnet werden. Auch in der weiteren Betreuung der Patienten liegen Systeme, die mitunter zur Prognoseabschätzung dienen, vor.

Neben den Scoring-Systemen können mit Hilfe von erweiterten hämodynamischen Monitoringverfahren bestimmte Einflussgrößen perioperativ erfasst werden. Von besonderer Bedeutung ist hierbei das regionale Monitoring, welches wichtige Informationen über einzelne Organsysteme im Bezug auf ihre Durchblutung und Oxygenierung geben kann. Anhand der verschiedenen Variablen ergeben sich möglicherweise Anhaltspunkte für die weitere Diagnostik und Therapie.

## **2.1. Scoring - Systeme**

### **2.1.1. ASA - Klassifikation**

Bereits präoperativ erfolgt im Rahmen der Prämedikation durch den Anästhesisten eine Einteilung des Patienten in die ASA (American Society of Anesthesiologists) - Klassifikation (Owens et al. 1978). Bei dieser Einteilung werden die Patienten fünf verschiedenen Risikoklassen zugeordnet, je nach präoperativem Krankheitsbefund (Tabelle 1).

Wie auch für andere Scoring-Systeme beschrieben, ist die ASA - Klassifikation mit der Limitation durch die Subjektivität der Beurteilung behaftet. Eine Arbeit von Mak und Kollegen zeigte, dass bei der Bewertung von zehn identischen, hypothetischen Patienten durch verschiedene Anästhesisten nur eine mittelmäßige Korrelation in der Übereinstimmung der Risikoklassen vorhanden war. Die Studie stellte die Frage zur

Anregung einer Diskussion nach der Entwicklung eines neuen, präziseren Scoring-Systems (Mak et al. 2002).

Tabelle 1: Einteilung der Patienten nach ASA (American Society of Anesthesiologists)

Risikoklasse	Befund des Patienten
ASA I	Normaler, gesunder Patient
ASA II	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung
ASA III	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung
ASA IV	Patient mit lebensbedrohlicher Allgemeinerkrankung
ASA V	Moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überlebt.

### 2.1.2. APACHE II - Score

Für die Intensivmedizin wurde 1981 der *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) als erster Score vorgestellt (Knaus et al. 1981). Dieser wurde durch Erfahrungen in der Anwendung als APACHE II - Score 1985 revidiert und 1991 wurde eine dritte Version als APACHE III - Score präsentiert (Knaus et al. 1985, Knaus et al. 1991). Derzeit ist die Version des APACHE II - Score der am weitesten verbreitete, intensivmedizinische Score und wird vielfach als „Goldstandard“ bezeichnet.

Der APACHE II - Score ist ein allgemeines Maß für die Schwere einer Erkrankung. Die Grundlage bilden dabei verschiedene, intensivmedizinisch relevante Daten. Mit Hilfe des Scores ist es möglich, eine Bewertung für das Mortalitätsrisiko abzugeben und besonders gefährdete Patienten frühzeitig zu identifizieren.

Der APACHE II - Score besteht aus drei Elementen:

1. *Acute Physiology Score (APS)* - beschreibt die physiologischen Parameter
2. *Age Points* - altersbezogener Score
3. *Chronic Health Points* - Score zur Taxierung chronischer Krankheiten

Tabelle 2: Altersbewertung im APACHE II - Score (Knaus et al. 1985)

Alter [Jahre]	Punktzahl
= 44	0
45 - 54	2
55 - 64	3
65 - 74	5
= 75	6

Im Score werden die über einen Zeitraum von 24 Stunden nach Aufnahme auf der Intensivstation verschiedenen Parameter zugrunde gelegt. Der jeweils am weitesten vom physiologischen Bereich abweichende Wert geht in die Bewertung ein. Den Schwerpunkt des APACHE II - Scores bildet der Acute Physiology Score (APS) (Tabelle 3).

Dieser umfasst 12 physiologische Einzelparameter, denen jeweils eine Punktzahl zwischen 0 und 4 Punkte zugeordnet ist. Für Werte im Normbereich werden für die jeweiligen Parameter 0 Punkte, für Werte im unphysiologischen Bereich maximal 4 Punkte vergeben. In der gesamten Scoring-Prozedur finden neben den 12 physiologischen Parametern (0-4 Punkte), der Score des allgemeinen Gesundheitszustandes (0-5 Punkte) und das Alter (0-6 Punkte) (Tabelle 2) Berücksichtigung. Daraus resultiert für den APACHE II - Score eine Gesamtpunktzahl von minimal 0 bis zu maximal 71 Punkten.

Tabelle 3: Acute Physiology Score (APS) des APACHE - II Scores. AaDO<sub>2</sub>= Alveoloarterielle Sauerstoffdruckdifferenz; PaO<sub>2</sub>= Arterieller Sauerstoffpartialdruck; GCS= Glasgow Coma Scale

Physiologische Variable	0	+ 1	+ 2	+ 3	+ 4
Temperatur, rektal [°C]	36,0 - 38,4	34,0 - 35,9 oder 38,5 - 38,9	32,0 - 33,9	30,0 - 31,9 oder 39,0 - 40,9	= 29,9 oder = 41,0
Mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg]	70 - 109		50 - 69 oder 110 - 129	130 - 159	= 49 oder = 160
Herzfrequenz [min <sup>-1</sup> ]	70 - 109		55 - 69 oder 110 - 139	40 - 54 oder 140 - 179	= 39 oder = 180
Atemfrequenz [min <sup>-1</sup> ]	12 - 24	10 - 11 oder 25 - 34	6 - 9	35 - 49	= 5 oder = 50
Oxygenierung AaDO <sub>2</sub> oder PaO <sub>2</sub> [mmHg]	AaDO <sub>2</sub> < 200 oder PaO <sub>2</sub> > 70	PaO <sub>2</sub> 61 - 70	AaDO <sub>2</sub> 200 - 349	AaDO <sub>2</sub> 350 - 499 oder PaO <sub>2</sub> 55 - 60	AaDO <sub>2</sub> = 500 oder PaO <sub>2</sub> < 55
Arterieller pH-Wert	7,33 - 7,49	7,50 - 7,59	7,25 - 7,32	7,15 - 7,24 oder 7,60 - 7,69	< 7,15 oder = 7,70
Natrium (Serum) [mmol l <sup>-1</sup> ]	130 - 149	150 - 154	120 - 129 oder 155 - 159	111 - 119 oder 160 - 179	= 110 oder = 180
Kalium (Serum) [mmol l <sup>-1</sup> ]	3,5 - 5,4	3,0 - 3,4 oder 5,5 - 5,9	2,5 - 2,9	6,0 - 6,9	< 2,5 oder = 7,0
Kreatinin (Serum) [mg 100ml <sup>-1</sup> ]*	0,6 - 1,4		< 0,6 oder 1,5 - 1,9	2,0 - 3,4	= 3,5
Hämatokrit [%]	30,0 - 45,9	46,0 - 49,9	20,0 - 29,9 oder 50,0 - 59,9		< 20,0 oder = 60,0
Leukozytenzahl [Gpt l <sup>-1</sup> ]	3,0 - 14,9	15,0 - 19,9	1,0 - 2,9 oder 20,0 - 39,9		< 1 oder = 40,0
Glasgow Coma Scale (GCS)	Punktzahl = 15 minus aktueller GCS				
Summe des APS					

\* Bei akutem Nierenversagen (ANV) wird die Punktzahl verdoppelt.

Wie Knaus et al. beschreiben, besteht zwischen der erreichten Punktzahl und der Mortalität eine enge Korrelation: je größer die errechnete Punktzahl, desto höher ist die Sterbewahrscheinlichkeit (Knaus et al. 1985). In der Studie konnte zudem beobachtet werden, dass die Mortalität in direktem Zusammenhang mit der Grunderkrankung steht. Bei Patienten mit nicht-operativen, chronischen Erkrankungen sowie Patienten aus der Notaufnahme werden gegenüber Patienten mit elektiven, chirurgischen Eingriffen zusätzliche Punkte vergeben (Tabelle 4).

Tabelle 4: Mortalitätsrate [%] gemäß APACHE II-Score (Knaus et al. 1985)

Punktzahl	Nicht-operativ	Operativ
0 - 4	~ 4	1
5 - 9	~ 6	3
10 - 14	~ 12	6
15 - 19	~ 22	11
20 - 24	~ 40	29
25 - 29	~ 51	37
30 - 34	~ 73	71
= 35	~ 84	87

### 2.1.3. SAPS II - Score

Im Rahmen einer großen Multicenterstudie von Le Gall et al. im Jahr 1993 wurde der *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS II) entwickelt. Entscheidend bei diesem Score ist, dass er keiner Aufnahmediagnose des Patienten bedarf.

Der SAPS II-Score erfordert die Erhebung von 17 Variablen: 12 physiologische Parameter, Alter, Art der Aufnahme (elektive Operation, Notoperation oder internistisch) und drei allgemeine Grunderkrankungen (AIDS, metastasierendes Tumorleiden und hämatologisches Malignom). Es werden je nach Parameter zwischen 0 und 26 Punkten vergeben. Die Ergebnisse von Le Gall et al. zeigen, dass in diesem Scoring-System eine zuverlässige Risikoabschätzung für die Krankheitsschwere und Letalität bestehen, und dass diese keiner Primärdiagnose bedarf (Le Gall et al. 1993).

Seit der Einführung des SAPS II-Score haben sich substantielle Veränderungen in Monitoring, Diagnostik und Therapie von Intensivpatienten ergeben. Aus diesem Grund wurde im Jahr 2002 damit begonnen, eine Revidierung des SAPS II-Scores vorzunehmen. Auf Basis einer multinationalen, multizentrischen Studie bei insgesamt 16784 Intensivpatienten folgte 2005 die Einführung des SAPS III-Score. Der SAPS III-Score gilt als weiteres Instrument zur Ermittlung einer Prognoseabschätzung bei Intensivpatienten (Moreno et al. 2005).

#### **2.1.4. SOFA - Score**

Im Jahre 1994 wurde von der European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) mit dem *Sepsis-related Organ Failure Assessment* (SOFA) Score ein weiteres Scoring-System vorgestellt. Während der APACHE - Score zur Beschreibung der Krankheitsschwere und Prognose von kritisch kranken Patienten bei Aufnahme auf einer Intensivstation dient, bewertet der SOFA - Score die Morbidität. Durch den SOFA - Score ist es möglich, den Grad der Organdysfunktion eines Patienten täglich neu zu beschreiben. In der Berechnung des Scores wird der jeweils am weitesten von der Norm abweichende Wert innerhalb von 24 Stunden herangezogen. Im SOFA - Score ist die Zahl der zu bewertenden Organe bzw. Organsysteme auf sechs beschränkt. Die sechs Organsysteme (Blut-Gerinnungssystem, Herz-Kreislauf, Leber, Lunge, Niere und ZNS) fließen dabei zu gleichen Teilen in die Gesamtbewertung ein (Vincent et al. 1996). Primär diente dieser Score zur Beschreibung der Schwere eines Organversagens bei Patienten mit Sepsis. Die Anwendung des Scores im Weiteren blieb nicht auf Patienten mit einer Sepsis beschränkt und es erfolgte eine Umbenennung in den *Sequential Organ Failure Assessment Score* (Tabelle 5) (Vincent et al. 1998).



Tabelle 5: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)-Score.  
 \*Dosierungen der Katecholamine in  $\mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$

Organsystem	1	2	3	4
<b>Lunge</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> [mmHg]	< 400	< 300	< 200 maschinelle Beatmung	< 100 maschinelle Beatmung
<b>Blut - Gerinnung</b> Thrombozyten [Gpt l <sup>-1</sup> ]	< 150	< 100	< 50	< 20
<b>Leber</b> Bilirubin [ $\mu\text{mol l}^{-1}$ ]	20 - 32	33 - 101	102 - 204	> 204
<b>Herz-Kreislauf*</b> Hypotension	MAD < 70 mmHg	Dopamin = 5 Dobutamin jede Dosis	Dopamin > 5 Adrenalin = 0,1 Noradrenalin = 0,1	Dopamin > 15 Adrenalin > 0,1 Noradrenalin > 0,1
<b>ZNS</b> Glasgow Coma Scale	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
<b>Niere</b> Kreatinin [ $\mu\text{mol l}^{-1}$ ] oder [Urinmenge d <sup>-1</sup> ]	110 - 170	171 - 299	300 - 440 bzw. < 500 ml d <sup>-1</sup>	> 440 bzw. < 200 ml d <sup>-1</sup>

## **2.2. Globaler O<sub>2</sub> - Transport**

Bei großen chirurgischen Eingriffen kommt der Überwachung von vitalen Körperfunktionen eine besondere Bedeutung zu. Mit Hilfe des Basismonitorings können mittels invasiver und/oder nicht-invasiver Technik eine Vielzahl von Vitalparametern der Patienten erfasst werden. Hierzu zählen unter anderem die Erfassung von Blutdruck, EKG, Herzfrequenz, Pulsoximetrie und Körpertemperatur.

### **2.2.1. Erweitertes hämodynamisches Monitoring**

Durch ein erweitertes hämodynamisches Monitoring bietet sich die Möglichkeit der detaillierten Überwachung von Vitalfunktionen kritisch kranker Patienten. So können beispielsweise mit dem Pulmonalarterienkatheter (PAK) zahlreiche Kreislaufvariablen erfasst werden, wie der zentrale Venendruck (ZVD), der rechtsatriale Druck (RAP), der pulmonalarterielle Druck (PAP) und der pulmonalkapilläre Druck (PCP) (Swan et al. 1970). Mit dem PAK kann zudem, basierend auf dem Thermodilutionsverfahren, das Herzzeitvolumen (HZV) als wesentliche Determinante für das globale O<sub>2</sub>-Angebot bestimmt werden. Mit der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung (SvO<sub>2</sub>) steht zudem eine Variable des O<sub>2</sub>-Transportes zur Verfügung, die den O<sub>2</sub>-Verbrauch des Körpers abzuleiten ermöglicht.

Zum klinischen Einsatz kommt ein erweitertes hämodynamisches Monitoring bei Patienten, bei denen ein profundes kardiovaskuläres Monitoring als notwendig erachtet wird. Indikationen sind u.a. schwere Schockzustände, Sepsis, große Operationen, sowie die Therapiekontrolle bei intensivpflichtigen Patienten. In der Behandlung kritisch kranker Patienten stellt die Aufrechterhaltung bzw. Wiederherstellung von Organdurchblutung und -oxigenierung ein wesentliches Ziel dar. Besonders der Optimierung des Volumenstatus kommt klinische Bedeutung zu, da eine adäquate kardiale Vorlast für ein ausreichendes Herzzeitvolumen notwendig ist (Bone et al. 1992). In Anbetracht fehlender Evidenz für eine Verbesserung der Prognose kritisch kranker Patienten ist der Nutzen des erweiterten hämodynamischen Monitorings, einschließlich der Anwendung des PAK, derzeit Gegenstand zahlreicher Studien. Richard et al. zeigten 2003, dass eine Therapie unter Einsatz eines PAK keinen signifikanten Einfluss auf die Morbidität und Mortalität kritisch kranker Patienten hat (Richard et al. 2003).

Sandham und Kollegen konnten in einer randomisierten Studie bei chirurgischen Hochrisiko-Patienten keinen Nutzen für eine Therapie mit erweitertem hämodynamischen Monitoring mittels PAK gegenüber der Standardtherapie ohne PAK aufzeigen (Sandham et al. 2003). Rhodes et al. konnten 2002 zeigen, dass der Einsatz des PAK zu keinem signifikanten Unterschied in der Mortalität führt (Rhodes et al. 2002). Eine Metaanalyse von Shah aus dem Jahr 2005, in der insgesamt 13 Studien berücksichtigt wurden, beschrieb für den Einsatz des PAK keinen Überlebensvorteil (Shah et al. 2005).

### **2.2.2. Zentralvenöse Sauerstoffsättigung**

In Anbetracht der wissenschaftlichen Datenlage zum erweiterten hämodynamischen Monitoring, gewinnt in den letzten Jahren bei der Behandlung von kritisch Kranken die Erfassung von weiteren globalen Variablen an Bedeutung. So nimmt die zentralvenöse Sauerstoffsättigung für die Entwicklung eines Multiorganversagens (MOV) oder einer Sepsis eine besonders wichtige Rolle ein. Ein gestörtes Gleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch mündet in einer globalen Gewebssauerstoffschuld und Schock (Beal und Cerra 1994). Im Rahmen der Early Goal Directed Therapy (EGDT) gilt die zentralvenöse Sauerstoffsättigung ( $ScvO_2$ ) als ein Zielparameter der frühen Therapie. Das Ziel der EGDT ist es, eine  $ScvO_2$  von mindestens 70% bei Patienten mit einer Sepsis anzustreben. Zur Erreichung einer  $ScvO_2 = 70\%$  dienen unter anderem Volumengabe, Katecholamingabe und/oder Bluttransfusion.

Rivers et al. konnten bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock zeigen, dass durch die EGDT die Mortalität signifikant geringer war als die in einer Kontrollgruppe. Derzeit ist jedoch die Effektivität dieser Maßnahme nur bei Patienten mit besonderem Profil belegt. Die Einschlusskriterien in der Studie von Rivers et al. waren ein Serumlaktatwert von  $\geq 4 \text{ mmol l}^{-1}$ , ein systolischer Blutdruck  $< 90 \text{ mmHg}$  und das Vorhandensein von mindestens zwei der vier SIRS-Kriterien (Tabelle 6) (Rivers et al. 2001a).

Tabelle 6: SIRS-Kriterien

- Körpertemperatur:  $> 38^{\circ}\text{C}$  oder  $< 36^{\circ}\text{C}$
- Herzfrequenz:  $> 90 \text{ min}^{-1}$
- Atemfrequenz:  $> 20 \text{ min}^{-1}$  oder  $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$
- Leukozyten:  $> 12.000 \text{ mm}^{-3}$  oder  $< 4.000 \text{ mm}^{-3}$  oder  $> 10 \%$  unreife Neutrophile

Gemäß aktueller Empfehlungen sollte die EGDT in der initialen Behandlung der Sepsis zugrunde gelegt werden, da für sie ein positiver Einfluss auf die Sterblichkeit aufgezeigt wurde (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) 2005).

Bei kritisch kranken Patienten ist die  $\text{ScvO}_2$  in der Regel ein einfach zu bestimmender Parameter, der ein wertvoller Indikator für eine adäquate Gewebssauerstoffversorgung ist (Marx und Reinhart 2006).

Neben der Bedeutung der  $\text{ScvO}_2$  in der Behandlung einer Sepsis ist dieser Parameter auch bei chirurgischen Patienten von großem Interesse. Bereits 1990 wurde durch Scalea und Mitarbeiter eine Untersuchung an 26 Patienten mit einem Trauma durchgeführt. Zehn Patienten zeigten hierbei  $\text{ScvO}_2$ -Werte von weniger als 65%. Diese Patienten hatten insgesamt schwerere Verletzungen und einen signifikant höheren Blutverlust. Bei diesen Patienten war eine größere Anzahl an Bluttransfusionen notwendig als bei den Patienten mit einer  $\text{ScvO}_2$  von  $>65\%$  (Scalea et al. 1990). Die  $\text{ScvO}_2$  hat auch bei Patienten mit großen chirurgischen Eingriffen eine entscheidende prognostische Bedeutung. Ein Abfall der  $\text{ScvO}_2$  ist mit postoperativen Komplikationen behaftet (Pearse et al. 2005). Diesen Zusammenhang untersuchte auch eine europäische Multicenterstudie bei chirurgischen Patienten mit Hoch-Risikoeingriffen. Es zeigte sich, dass eine niedrige perioperative  $\text{ScvO}_2$  mit einem erhöhten Risiko von postoperativen Komplikationen verbunden ist. Die Autoren dieser Studie schlussfolgerten, dass bei chirurgischen Patienten mit Hoch-Risikoeingriffen die  $\text{ScvO}_2$  zwischen 70% und 75% betragen sollte. Eine  $\text{ScvO}_2$  von unter 65% sollte demnach unbedingt vermieden werden (Collaborative Study Group on Perioperative  $\text{ScvO}_2$  Monitoring 2006).

### 2.2.3. Serumlaktat

Die Gefahr von unbehandelter Gewebssauerstoffschuld ist ein anaerober Stoffwechsel. Dieser führt zu einer erhöhten Produktion von Laktat und zu einer vermehrten Sauerstoffschuld im Organismus. Laktat entsteht dabei als physiologisches - und nicht als pathologisches - Nebenprodukt im Pyruvatstoffwechsel. Die Umwandlung von Pyruvat in Laktat erfolgt im Zytoplasma durch das Enzym Laktatdehydrogenase. Eine Serumlaktatkonzentration von  $1,0 \pm 0,5 \text{ mmol l}^{-1}$  im Vollblut bzw. von  $1,5 \pm 0,5 \text{ mmol l}^{-1}$  im Blutplasma gilt als physiologisch.

Ein Anstieg des Serumlaktats bis  $5 \text{ mmol l}^{-1}$  ohne eine begleitende metabolische Azidose wird als Hyperlaktatämie bezeichnet. Eine Serumlaktatkonzentration von über  $5 \text{ mmol l}^{-1}$  mit kausal verknüpfter metabolischer Azidose (pH-Wert  $< 7,36$ ) wird Laktazidose - nicht „Laktatazidose“, weil die  $\text{H}^+$ -Ionen der Milchsäure für die Azidose verantwortlich sind und nicht das Laktat - genannt (Mertzluff et al. 1999).

Bei der Laktazidose wird zwischen zwei verschiedenen Formen, den Typen A und B, unterschieden. Die Laktazidose Typ A ist auf Bedingungen zurückzuführen, bei denen das systemische Sauerstoffangebot ( $\text{DO}_2$ ) inadäquat ist. Als häufigste Ursache hierfür findet sich eine verminderte Organperfusion infolge Schock (z.B. durch Hämmorrhagie, kardiogener Schock oder Sepsis). Die Laktazidose des Typ B hingegen kann bei bestimmten Krankheitsbildern und infolge medikamentöser Therapie trotz normalem Sauerstoffangebot entstehen (Fall und Szerlip 2005). Eine Übersicht der beiden Subtypen und Beispiele ihrer Ursachen gibt Tabelle 7.

Tabelle 7: Beispiele für die Entstehung von Laktazidose Typ A und Typ B

Laktazidose Typ A	Laktazidose Typ B
Hypotension	Diabetes mellitus
Kardiogener Schock	SIRS
Schwere Anämie	Tumor
Kohlenmonoxid-Vergiftung	Medikamente

Eine klinische Unterscheidung zwischen den Typen A und B bei kritisch Kranken ist jedoch schwierig (Stacpoole et al. 1994).

Bei Patienten mit septischem Schock ist die Erfassung des Serumlaktats ein geeigneter Prädiktor für die Entwicklung eines MOV. Besonders die Dauer und das Ausmaß der Laktazidose, nicht aber der initiale Serumlaktatwert, sind dabei von Bedeutung. Bakker und Mitarbeiter benannten den Zeitraum, in dem das Serumlaktat  $> 2 \text{ mmol l}^{-1}$  beträgt, als „Lactime“. Diese Autoren beschrieben, dass die Dauer der Laktazidose prädiktiv für Organdysfunktion und Überleben der Patienten ist (Bakker et al. 1996). Trotz zahlreicher Einschränkungen ist das Serumlaktat ein weit verbreiteter Parameter zur Bewertung eines anaeroben Stoffwechsels und ein Instrument zur Erfassung einer Darmischämie. Das Serumlaktat gilt als verlässliche Größe zur Abschätzung der weiteren klinischen Therapie bei kritisch Kranken und Patienten mit Sepsis (Bakker et al. 1991). Auch bei chirurgischen Patienten ist die prognostische Aussagekraft des Serumlaktats untersucht. Bei Patienten mit gefäßchirurgischen Eingriffen zeigte sich, dass ein initialer Serumlaktatwert  $< 5 \text{ mmol l}^{-1}$  prädiktiv für das Überleben ist (Kaplan und Kellum 2004).

Neben der Bedeutung von Serumlaktat als globalem Parameter haben experimentelle Arbeiten bei SIRS auch die regionale Variation der Laktatproduktion ermittelt. Vallet und Kollegen untersuchten Gewebsoxygenierung und Laktatkonzentration im Ileum und Skelettmuskel von Hunden mit Sepsis. Hierbei fand nach Endotoxingabe eine Umverteilung des Blutflusses im Darm von der Mukosa weg zur Muscularis statt. Dieses ging einher mit einem Abfall des intrazellulären pH-Werts und einem Anstieg der Laktatproduktion. Die Gewebsoxygenierung des Muskels blieb hingegen unverändert (Vallet et al. 1994). Bei Schweinen mit Endotoxinschock fand sich, dass eine auf das Kolon begrenzte Gewebsschädigung mit einem Anstieg der Laktatkonzentration einhergeht (Tenhunen et al. 2003). Mehrere Untersuchungen bei Patienten mit Sepsis und akuten Lungenschädigungen, wie z.B. ARDS, erbrachten ebenfalls einen Anstieg der Laktatkonzentration. Als Ursache des Anstieges vermuten die Autoren eine Freisetzung von Laktat aus dem Lungengewebe (Brown et al. 1996, Kellum et al. 1997).

Trotz seiner prognostischen Aussagekraft als globaler Parameter ist nicht geklärt, wie spezifisch das Serumlaktat für jedes einzelne Organsystem ist.

## **2.3. Regionale Durchblutung**

### **2.3.1. Hepato- und Splanchnikusperfusion**

Bei der Entwicklung eines MOV oder einer Sepsis kommt der Durchblutung des Hepato- und Splanchnikusgebiets eine entscheidende Rolle zu. Bei kritisch Kranken wird diesem Organsystem eine besondere Bedeutung in der Laktatproduktion zugeschrieben. Das erklärt sich unter anderem daraus, dass der kritische Sauerstoffbedarf besonders während einer Sepsis oder eines MOV in diesem Organsystem größer ist als der kritische Sauerstoffbedarf anderer Organe. Schon in der Frühphase der Entstehung einer Sepsis (hyperdynamie Phase) lässt sich ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf ( $O_2$ -Extraktionsstörung) im Gastrointestinaltrakt feststellen (Nelson et al. 1988).

Die Durchblutung im Splanchnikusgebiet zeigt als Reaktion auf eine Minderperfusion im Organismus eine überproportionale Vasokonstriktion im Verhältnis zu anderen Körperregionen (Brinkmann et al. 1998). Es gibt Hinweise darauf, dass der Hepato-Splanchnikustrakt das Organsystem ist, welches nach Restabilisierung der systemischen Hämodynamik als letztes wieder normal durchblutet wird (Edouard et al. 1994). Im Falle einer Minderperfusion und Hypoxie kommt es im Darm jedoch zu einer sehr empfindlichen Schädigung. Man vermutet, dass durch die Hypoperfusion eine gestörte Mukosa-Barriere im Gastrointestinaltrakt entsteht, die die Translokation von Bakterien und Endotoxinen ins lokale lymphatische bzw. portalvenöse Gefäßsystem begünstigt. Folge daraus ist eine Ausschüttung bestimmter Zytokine, wodurch eine Immun- bzw. Gerinnungskaskade in Gang gesetzt wird. Diese Ereignisse können im Verlauf zur Sepsis und letztlich zum MOV führen. Der Hepato- und Splanchnikustrakt gilt daher als „Auslöser und Motor“ von Sepsis und MOV bei kritisch kranken Patienten (Deitch 1990). In der Literatur wird der Splanchnikustrakt auch als „Kanarienvogel des Organismus“ bezeichnet - in Anlehnung an den lebensrettenden Einsatz dieser Vögel im Bergbau (Dantzker 1993). Die rasche Diagnose von Ischämie und Hypoxie im Bereich der Hepato- und Splanchnikusperfusion kann somit für die Therapie von entscheidender Bedeutung sein.

Trotz der klinischen und prognostischen Bedeutung einer Ischämie im Hepato- und Splanchnikustrakt sind die bettseitigen Möglichkeiten zur Überwachung dieses Organsystems sehr begrenzt. Mittels Ultraschalltechniken, wie der Doppler-Sonographie, kann eine visuelle Darstellung der arteriellen und venösen lebersors-

genden Gefäße und der jeweiligen Flussprofile erfolgen. Dieses Verfahren erfordert jedoch hohen apparativen Aufwand und setzt zudem einen besonderen Ausbildungsstand des Untersuchers voraus.

Die Erfassung der absoluten Durchblutung des Hepato-Splanchnikusgebietes ist klinisch mit Hilfe eines Lebervenenkatheters und Indikatorinjektion nach dem Fick'schen Prinzip möglich (Bradley et al. 1945). Als klinisches Referenzverfahren zur Bestimmung der Hepato-Splanchnikusdurchblutung wird heute der Lebervenenkatheter und die Injektion von ICG betrachtet. Dieses Verfahren ist allerdings invasiv, mit einem hohen technischen Aufwand behaftet und für wissenschaftliche Fragestellungen, jedoch nicht routinemäßig, praktikabel. Zudem bietet die Lebervenenkathetertechnik letztlich keine Unterscheidung zwischen dem portalvenösen Einstrom in die Leber (physiologisch ca. zwei Drittel) und dem leberarteriellen Blutfluss (physiologisch ca. ein Drittel). Für den alltäglichen klinischen Einsatz besteht daher die Forderung nach einem Verfahren, dessen Einsatz schnell, aussagekräftig und mit geringen Risiken für den Patienten behaftet ist.

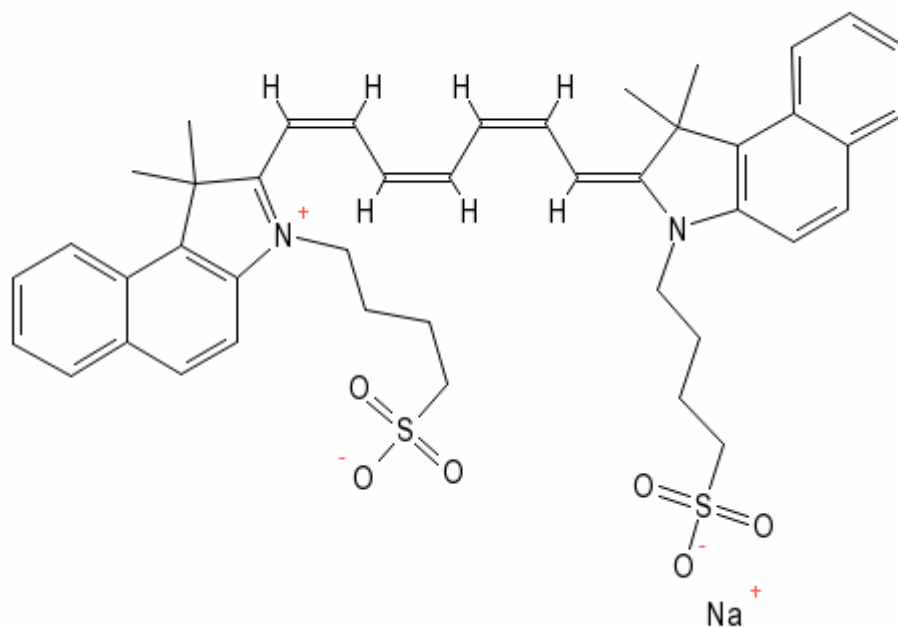
Mit der Indozyanin grün-Plasmaverschwinderate („indocyanine green plasma disappearance rate“, ICG-PDR) die heutzutage nicht-invasiv mittels transkutaner Technik bestimmt werden kann, steht ein klinisch attraktives System zur bettseitigen Bewertung von Leberfunktion und -durchblutung zur Verfügung. Im Gegensatz zum Lebervenenkatheter beruht die ICG-PDR nicht auf der Erfassung der hepatischen Extraktion, sondern nur der ICG-Clearance. Die ICG-PDR konnte bei kritisch kranken Patienten und verschiedenen Subpopulationen als ein Prognosefaktor ermittelt werden (Sakka et al. 2002).

### **2.3.2. Indozyanin grün**

Der Farbstoff Indozyanin grün (ICG) wird seit mehr als vier Jahrzehnten medizinisch genutzt (Wiegand et al. 1960). Es handelt sich um ein wasserlösliches, nicht-toxisches Trikarboncyanin, das nach intravenöser Gabe schnell und vollständig an Plasmaproteine, vornehmlich  $\alpha_1$ -Lipoproteine und Albumin, gebunden wird (Abbildung 1). ICG reichert sich in der Galle an, unterliegt keinem enterohepatischen Kreislauf, wird im Körper nicht metabolisiert und nahezu ausschließlich hepatisch eliminiert (Cherrick et al. 1960).



Die Elimination von ICG wird bestimmt durch Leberperfusion, hepatozelluläre Absorption und biliäre Exkretion. Die physiologische Extraktionsrate bei einer Leberpassage beträgt ca. 70 - 80% (Paumgartner 1975). Mittels Ermittlung der Eliminationsgeschwindigkeit von ICG aus dem Blut, der Aufnahme von ICG in die Leber und der Exkretion von ICG über die Galle können Elemente der Leberfunktion quantitativ erfasst werden (Clements et al. 1987). Nach einer intravenösen Injektion von 0,1 - 0,3 mg kg<sup>-1</sup> KG ICG beträgt die Plasmahalbwertszeit etwa 8 min. Bei gesunden Probanden ist die maximale Konzentration in der Galle nach ca. 90 bis 120 min messbar. Da ICG fluoreszierend ist und infrarot absorbierende Eigenschaften hat, ermöglicht es eine photometrische Quantifizierung der Konzentration.



### 2.3.3. Indozyanin grün - Plasmaverschwinderate (ICG-PDR)

Die Messung der ICG-PDR beruht auf der Halbwertszeit und Eliminationsrate von Indozyanin grün (ICG). Um die Plasmaverschwinderate von ICG (ICG-PDR) zu ermitteln, wird ein Bolus von ICG intravenös appliziert. Zur Bewertung der Elimination ist insbesondere der abfallende Schenkel der Indikatordilutionskurve von Bedeutung (Abbildung 2).

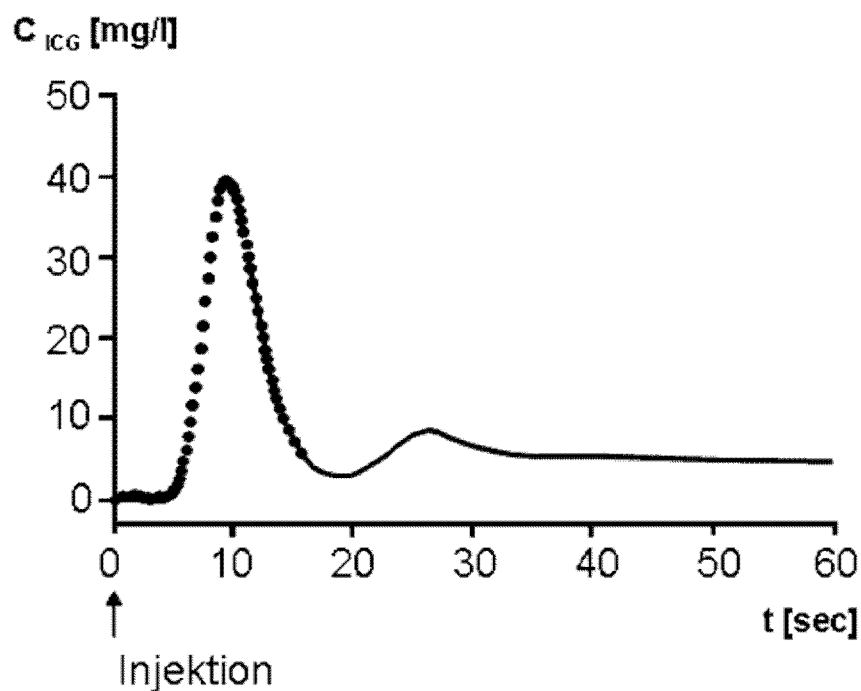


Abbildung 2: Indikatordilutionskurve.  $C_{ICG}$ = Indikatorkonzentration

Der ICG-Konzentrationsverlauf beschreibt nach einer monoexponentiellen Transformation eine fallende Gerade. Diese negative Steigung wird als sog. k-Wert oder ICG-PDR bezeichnet. Angegeben wird die ICG-PDR in  $\% \text{ min}^{-1}$ . Im klinischen Alltag wird die ICG-Elimination vereinfacht als die prozentuale Änderung der Konzentration zum Zeitpunkt  $t_0$  ( $=100\%$ ) angegeben (Abbildung 3). Als physiologisch betrachtet man eine ICG-PDR von  $>18\% \text{ min}^{-1}$  (Kuntz und Schregel 1990).

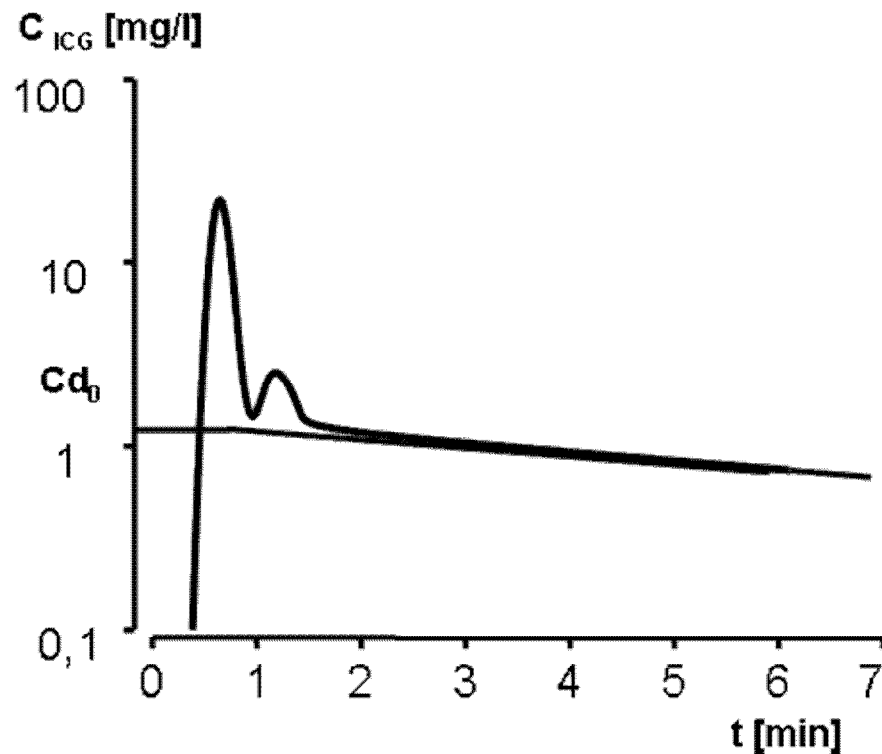


Abbildung 3: Indikatorerdilutionskurve nach logarithmischer Transformation. Die abfallende Gerade beschreibt die Indozyanin-Plasmaverschwinderate.  $C_{ICG}$  = Indikatorkonzentration,  $C_{d_0}$  = Indikatorkonzentration zum Zeitpunkt  $t_0$

Die Messung der ICG-PDR erforderte früher engmaschige und wiederholte Blutentnahmen oder ein invasives Monitoring mittels eines intravasalen Fiberoptikkatheters. Mit diesen Verfahren ist jedoch ein erheblicher Material- und Kostenaufwand verbunden. Für den routinemäßigen klinischen Einsatz wurde daher ein nicht-invasives, transkutanes System entwickelt. Mit diesem kann die ICG-PDR heutzutage innerhalb von 5-10 Minuten nach Injektion von ICG über einen beliebigen venösen Zugang bettseitig bestimmt werden. Die Messwerte werden über einen Fingerclip-Sensor mittels Pulsdensitometrie erfasst und visuell auf einem Monitor dargestellt. Die Genauigkeit des transkutanen Systems bei kritisch Kranken konnte nachgewiesen werden (Sakka et al. 2000).

#### **2.3.4. Indozyaningrün - Blutclearance**

In einigen Studien wird die Elimination von Indozyaningrün auch als ICG-Blutclearance, d.h. in  $\text{ml min}^{-1} \text{m}^{-2}$ , angegeben. Diese Ergebnisse der ICG-Blutclearance sind nur bedingt auf die ICG-PDR übertragbar. Der Unterschied zwischen ICG-PDR und ICG-Blutclearance liegt darin, dass die ICG-PDR im Gegensatz zur ICG-Blutclearance nicht die absolute ICG Konzentration im Blut und das Blutvolumen erfasst. Einer ICG-PDR von  $18\% \text{ min}^{-1}$  entspricht etwa einer ICG-Blutclearance von  $500 \text{ ml min}^{-1} \text{m}^{-2}$  (Sakka und van Hout 2006).

### **3. Ziele der Arbeit**

Gegenstand der Arbeit ist es zu überprüfen, ob und inwieweit verschiedene Parameter des globalen Sauerstofftransportes, die regionale  $O_2$  - Versorgung und Durchblutung des Hepato-Splanchnikustraktes wiedergeben.

Der Zusammenhang von Serumlaktat, zentralvenöser Sauerstoffsättigung und Indozyaningrün-Plasmaverschwinderate (ICG-PDR) bei abdominalchirurgischen Patienten wurde bisher noch nicht untersucht.

In dieser Arbeit wurden Änderungen globaler (Serumlaktat, zentralvenöse Sauerstoffsättigung) und regionaler Parameter (Indozyaningrün-Plasmaverschwinderate) der Durchblutung und des Sauerstofftransportes während abdominalchirurgischer Eingriffe untersucht und miteinander verglichen.

Als Hypothese wurde formuliert, dass sich Serumlaktat und  $ScvO_2$  bzw. Serumlaktat und ICG-PDR gegensinnig verändern, während ICG-PDR und  $ScvO_2$  gleichsinnige Veränderungen aufweisen sollten.

## **4. Patienten und Methoden**

### **4.1. Patienten**

Mit Zustimmung der Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena und nach individueller, schriftlicher Einwilligung (am Vortag der Operation) nahmen im Rahmen der vorliegenden Arbeit insgesamt 80 Patienten an der Studie teil. Alle Patienten unterzogen sich zwischen August 2002 und Dezember 2003 einem elektiven, abdominalchirurgischen Eingriff.

Bei den chirurgischen Eingriffen handelte es sich entweder um große gynäkologische oder viszeralchirurgische Operationen in Allgemeinanästhesie, in deren Rahmen nach Laparotomie jeweils u.a. eine Darmresektion durchgeführt wurde. Alle Patienten wurden postoperativ auf der Intensivstation der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie der Friedrich-Schiller-Universität Jena behandelt.

Die Ausschlusskriterien der Studie lauteten:

- Alter <18 Jahre
- Hyperthyreose
- Notoperation
- Herzrhythmusstörungen
- Gerinnungsstörungen
- Leber- oder Niereninsuffizienz
- Leberchirurgischer Eingriff

## 4.2. Methoden und Datengewinnung

Alle Patienten wurden am Morgen des Eingriffes mit Midazolam (3,75-7,5 mg p.o.) prämediziert. Eingeleitet wurde die Narkose mit Propofol ( $1-3 \text{ mg kg}^{-1} \text{ i.v.}$ ) und Sufentanil ( $0,3-0,5 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ i.v.}$ ). Rocuronium ( $0,6 \text{ mg kg}^{-1} \text{ i.v.}$ ) wurde zur endotrachealen Intubation als auch während der Operation als Muskelrelaxans verwendet.

Die Narkose wurde mit Sevofluran (1 MAC) in einem Gemisch von  $\text{O}_2$ / Luft (1:2) aufrecht erhalten. Bei Bedarf erhielten die Patienten zusätzlich Sufentanil (bis zu  $0,3 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ i.v.}$ ).

Bei allen Patienten wurden nach Narkoseeinleitung ein arterieller (A. radialis, Katheter Ref. 682245, 20 G, Fa. Becton Dickinson, Heidelberg, Deutschland) sowie ein zentralvenöser Katheter (V. cava superior, Certofix Trio, Fa. B. Braun AG, Melsungen, Deutschland) platziert. Der zentralvenöse Druck sowie der arterielle Blutdruck wurden kontinuierlich mittels eines Monitorsystems überwacht (AS/3, Fa. Datex-Ohmeda, Helsinki, Finnland).

Die zentralvenöse  $\text{O}_2$ -Sättigung ( $\text{ScvO}_2$ ), die Serumlaktatkonzentration und die Indozyaningrün-Plasmaverschwinderate (ICG-PDR) als ein Indikator für die Durchblutung des Hepato-Splanchnikusgebietes wurden zu Operationsbeginn und drei Stunden nach Operationsbeginn gemessen. Die Bestimmung von Hämoglobin und Serumlaktat erfolgte mit Hilfe eines Blutgasanalysegerätes (ABL 725, Fa. Radiometer, Kopenhagen, Dänemark). Für alle Patienten wurden nach postoperativer Aufnahme auf der Intensivstation die intensivmedizinischen Scores für die Krankheitsschwere (APACHE II und SAPS II) (Knaus et al. 1985, Le Gall et al. 1993) bzw. zur Beschreibung der Organfunktionen (SOFA) (Vincent et al. 1996) ermittelt.

Alle Patienten wurden maschinell im druckkontrollierten Modus beatmet (Datex AS/3, Fa. Datex-Ohmeda, Helsinki, Finnland). Die Beatmungsmodalitäten wurden hierbei so gewählt, dass der arterielle Kohlenstoffdioxidpartialdruck zwischen 35 - 40 mmHg lag. Der positive endexpiratorische Druck (PEEP) betrug 5 mbar, das Verhältnis Inspiration / Expiration wurde mit 1:1 eingestellt.

Während des gesamten Untersuchungszeitraumes blieben die Beatmungsdrücke unverändert, um Einfluss von Veränderungen im Beatmungsregime auf die Durchblu-

tung des Hepato-Splanchnikusgebietes auszuschließen (Kiefer et al. 2000). Die Körperkerntemperatur (Messung im Nasopharynx) wurde während der Operation mit Hilfe einer Wärmedecke (WarmTouch, Fa. Mallinckrodt Medical, USA) bei  $> 35^{\circ}\text{C}$  gehalten.

Für den Fall, dass die Patienten einen epiduralen Katheter zur postoperativen Schmerzbehandlung erhielten, wurde dieser am Tag vor dem Eingriff platziert. Im Rahmen der Platzierung wurde zur Überprüfung eine 3 ml Test-Dosis von 1,5% Lidocain mit 1:200000 Epinephrin verabreicht. Während des Untersuchungszeitraumes wurden keine Medikamente über den Epiduralkatheter verabreicht. Die Messung des ZVD erfolgte in horizontaler Position der Patienten und ohne eine Dekonnektion vom Respirator. Die arterielle und zentralvenöse  $\text{O}_2$ -Sättigung wurden jeweils unmittelbar vor Messung der ICG-PDR bestimmt. Die Blutprobe wurde unverzüglich nach Entnahme aus Bestimmung von Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxiddruck, pH-Wert, Hämatokrit, Hämoglobin-Konzentration, Hämoglobin- $\text{O}_2$ -Sättigung und Serumlaktatkonzentration verarbeitet (ABL 725, Fa. Radiometer, Kopenhagen, Dänemark). Als Infusionslösungen wurden sowohl kristalloide (E153, Fa. Serumwerke Bernburg AG, Bernburg, Deutschland) ( $\text{Na}^+$  140 mmol  $\text{l}^{-1}$ ,  $\text{K}^+$  5 mmol  $\text{l}^{-1}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  2,5 mmol  $\text{l}^{-1}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  1,5 mmol  $\text{l}^{-1}$ ,  $\text{Cl}^-$  103 mmol  $\text{l}^{-1}$  und Azetat 50 mmol  $\text{l}^{-1}$ ) als auch kolloidale Infusionen (Haes-Steril 6%, 130 kD, Fa. Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) verwendet. Die Auswahl der einzelnen Infusionslösungen oblag dem für den Eingriff zuständigen Anästhesisten. Zur Aufrechterhaltung eines mittleren arteriellen Blutdruck = 70 mmHg wurde, wenn vom betreuenden Anästhesisten für notwendig erachtet, Noradrenalin als Vasopressor eingesetzt.

Die Bewertung der Leberfunktion und -durchblutung erfolgte anhand einer nicht-invasiven, transkutanen Messung der ICG-PDR (Fingerclip-System, LiMon, Fa. Pulsion Medical Systems AG, München, Deutschland). Für die Messung der ICG-PDR wurden  $0,25\text{ mg kg}^{-1}$  ICG (Fa. Pulsion Medical Systems AG, München, Deutschland) als Bolus über den zentralvenösen Katheter verabreicht (Sakka et al. 2004). Bei allen Patienten wurde zuvor eine ausreichende periphere Durchblutung durch Monitorüberwachung mittels Pulsoximetrie sichergestellt. In der vorliegenden Untersuchung wurde ein Zeitintervall von 3 Stunden zwischen den beiden Messpunkten als geeignet betrachtet, zumal infolge pharmakologischer Interventionen signifikante Änderungen der ICG-PDR bereits schon nach einer Stunde beschrieben wurden (Joly et al. 1999, Lehmann et al. 2000).



### **4.3. Datenerfassung und statistische Auswertung**

Die Daten wurden mit Hilfe des Programms Microsoft Excel 2003 für Windows (Fa. Microsoft Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) elektronisch erfasst und anonymisiert verarbeitet. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS für Windows, Version 13.0 (Fa. SPSS GmbH Software, München, Deutschland).

Alle Ergebnisse sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung bzw. Median und Spannweite angegeben. Die Ergebnisse wurden mit Hilfe eines gepaarten, nicht-parametrischen Tests (Wilcoxon) bzw. eines parametrischen Tests (t-Test) miteinander verglichen.

Die Änderungen von Serumlaktat, zentralvenöser Sauerstoffsättigung und Indozyanin-grün-Plasmaverschwinderate wurden mittels linearer Regressionsanalyse miteinander verglichen. Ein  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant betrachtet.

## 5. Ergebnisse

### Patientenkollektiv

Das Alter der 80 Patienten (44 weiblich, 36 männlich) betrug im Mittel  $62 \pm 13$  Jahre (Median 64 Jahre; Spannweite 26-100 Jahre). Die Patienten waren der ASA - Klasse  $3 \pm 1$  (Median 3; Spannweite 1-3) zugeordnet.

Die durchschnittliche Operationsdauer betrug  $6 \pm 2$  Stunden (Median 5 Stunden; Spannweite 2-11 Stunden). Der APACHE II - Score betrug  $15 \pm 4$  Punkte (Median 16; Spannweite 4-21 Punkte), der SAPS II - Score  $26 \pm 9$  Punkte (Median 26; Spannweite 7-36 Punkte) und der SOFA - Score  $4 \pm 3$  Punkte (Median 4; Spannweite 0-11 Punkte). Die demographischen Daten der Patienten sind in der Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8: Demographische Daten: Angaben als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (Median; Spannweite). Abkürzungen: APACHE= Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, SAPS= Simplified Acute Physiology Score, SOFA= Sequential Organ Failure Assessment.

Patienten	
Weiblich / Männlich (n)	44 / 36
Alter [Jahre]	$62 \pm 13$ (64; 26-100)
Operationsdauer [Stunden]	$6 \pm 2$ (5; 2-11)
ASA - Klassifikation	$3 \pm 1$ (3; 1-3)
APACHE II - Score [Punkte]	$15 \pm 4$ (16; 4-21)
SAPS II - Score [Punkte]	$26 \pm 9$ (26; 7-36)
SOFA - Score [Punkte]	$4 \pm 3$ (4; 0-11)

## Globale und regionale Parameter

Drei Stunden nach Beginn der Operation war die Herzfrequenz mit  $72 \pm 14 \text{ min}^{-1}$  (Median 71; Spannweite 49-130) im Vergleich zur Ausgangsmessung ( $70 \pm 13 \text{ min}^{-1}$ ; Median 69; Spannweite 44-100) unverändert. Der systolische Blutdruck war gegenüber der Ausgangsmessung von  $116 \pm 22 \text{ mmHg}$  (Median 113; Spannweite 75-186), nach drei Stunden mit  $115 \pm 15 \text{ mmHg}$  (Median 112; Spannweite 83-165) vergleichbar. Der diastolische Blutdruck zeigte sich mit  $60 \pm 9 \text{ mmHg}$  (Median 60; Spannweite 42-80) nach drei Stunden unverändert gegenüber  $59 \pm 11 \text{ mmHg}$  (Median 58; Spannweite 35-92) zur Ausgangsmessung. Auch der mittlere arterielle Blutdruck blieb unverändert  $78 \pm 13 \text{ mmHg}$  (Median 78; Spannweite 50-115) vs.  $78 \pm 10 \text{ mmHg}$  (Median 78; Spannweite 60-107). Der ZVD war an beiden Messpunkten mit  $11 \pm 4 \text{ mmHg}$  (Median 10; Spannweite 2-29 vs. Median 10; Spannweite 1-20) identisch. Die Ergebnisse für die Kreislaufparameter sind in der Tabelle 9 zusammen gefasst.

Tabelle 9: Kreislaufparameter: Angaben als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (Median; Spannweite). Abkürzungen: ZVD= zentralvenöser Druck.

	<b>Beginn</b>	<b>nach 3 Stunden</b>	<b>p</b>
Herzfrequenz [ $\text{min}^{-1}$ ]	$70 \pm 13$ (69; 44-100)	$72 \pm 14$ (71; 49-130)	0,29
Systolischer Blutdruck [mmHg]	$116 \pm 22$ (113; 75-186)	$115 \pm 15$ (112; 83-165)	0,59
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	$59 \pm 11$ (58; 35-92)	$60 \pm 9$ (60; 42-80)	0,45
Mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg]	$78 \pm 13$ (78; 50-115)	$78 \pm 10$ (78; 60-107)	0,87
ZVD [mmHg]	$11 \pm 4$ (10; 2-29)	$11 \pm 4$ (10; 1-20)	0,71

Während des Untersuchungszeitraumes erhielten die Patienten  $2660 \pm 880$  ml (Median 2400 ml; Spannweite 1200-5500 ml) kristalloide Infusionslösung (E153, Fa. Serumwerke Bernburg AG, Bernburg, Deutschland). Im gleichen Zeitraum wurden  $670 \pm 440$  ml (Median 750 ml; Spannweite 0-2250 ml) HES Infusionslösung (Haes-Steril 6%, 130 kD, Fa. Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) verabreicht. Der Blutverlust betrug über den Untersuchungszeitraum  $293 \pm 700$  ml (Median 0 ml; Spannweite 0-4875 ml). Im Verlauf der Studie zeigte sich ein signifikanter Abfall des Hämoglobins von  $6,6 \pm 1,1$  mmol l<sup>-1</sup> (Median 6,7; Spannweite 4,1-9,0 mmol l<sup>-1</sup>) auf  $6,2 \pm 1,3$  mmol l<sup>-1</sup> (Median 6,2; Spannweite 2,4-9,9 mmol l<sup>-1</sup>). Am zweiten Messpunkt bestand ein signifikanter Anstieg der Serumlaktatkonzentration von  $0,9 \pm 0,3$  mmol l<sup>-1</sup> (Median 0,9; Spannweite 0,4-2,3 mmol l<sup>-1</sup>) auf  $1,3 \pm 0,6$  mmol l<sup>-1</sup> (Median 1,1; Spannweite 0,5-3,7 mmol l<sup>-1</sup>). Ebenfalls ließ sich eine signifikante Abnahme der ICG-PDR von  $26,0 \pm 7,6$  % min<sup>-1</sup> (Median 25,9; Spannweite 9,4-43,8 % min<sup>-1</sup>) auf  $23,7 \pm 5,8$  % min<sup>-1</sup> (Median 23,4; Spannweite 8,1-40,8 % min<sup>-1</sup>) nachweisen. Die zentralvenöse O<sub>2</sub>-Sättigung hingegen betrug unverändert  $78,4 \pm 7,2$  % (Median 79,1 %; Spannweite 52,6-91,9 %) vs.  $77,4 \pm 6,4$  % (Median 78,2 %; 58,3-89,5 %). Die verabreichte Dosis an Noradrenalin an beiden Messpunkten war signifikant unterschiedlich mit  $0,01 \pm 0,02$  µg kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup> (Median 0; Spannweite 0-0,1 µg kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup>) vs.  $0,04 \pm 0,06$  µg kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup> (Median 0,03; Spannweite 0-0,42 µg kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup>). Die Ergebnisse der verschiedenen globalen und regionalen Parameter sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Der Vergleich zwischen den Differenzen der beiden Messzeitpunkte von Serumlaktatkonzentration, ScvO<sub>2</sub> und ICG-PDR erfolgte mittels linearer Regressionsanalyse. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen  $\Delta$  ICG-PDR und  $\Delta$  Serumlaktat,  $\Delta$  ICG-PDR und  $\Delta$  ScvO<sub>2</sub> sowie zwischen  $\Delta$  ScvO<sub>2</sub> und  $\Delta$  Serumlaktat. Die Ergebnisse sind mit Korrelationskoeffizient (r) und Wahrscheinlichkeit (p) in der Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 10: Globale und regionale Parameter: Angaben als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (Median; Spannweite).

Abkürzungen: HES= Hydroxyäthylstärke, ICG-PDR= Indozyaningrün-Plasmaverschwinderate, ScvO<sub>2</sub>= zentralvenöse Sauerstoffsättigung.

	<b>Beginn</b>	<b>nach 3 Stunden</b>	<b>p</b>
Serumlaktat [mmol l <sup>-1</sup> ]	0,9 $\pm$ 0,3 (0,9; 0,4-2,3)	1,3 $\pm$ 0,6 (1,1; 0,5-3,7)	< 0,001
ICG-PDR [% min <sup>-1</sup> ]	26,0 $\pm$ 7,6 (25,9; 9,4-43,8)	23,7 $\pm$ 5,8 (23,4; 8,1-40,8)	0,03
ScvO <sub>2</sub> [%]	78,4 $\pm$ 7,2 (79,1; 52,6-91,9)	77,4 $\pm$ 6,4 (78,2; 58,3-89,5)	0,41
Noradrenalin [ $\mu$ g kg <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> ]	0,01 $\pm$ 0,02 (0; 0-0,1)	0,04 $\pm$ 0,06 (0,03; 0-0,42)	< 0,001
Hämoglobin [mmol l <sup>-1</sup> ]	6,6 $\pm$ 1,1 (6,7; 4,1-9,0)	6,2 $\pm$ 1,3 (6,2; 2,4-9,9)	0,03
Blutverlust [ml]		293 $\pm$ 700 (0; 0-4875)	
Kristalloide Infusion [ml]		2660 $\pm$ 880 (2400; 1200-5500)	
HES Infusion [ml]		670 $\pm$ 440 (750; 0-2250)	

Tabelle 11: Lineare Regressionsanalyse zwischen Änderungen in Serumlaktatkonzentration, zentralvenöser Sauerstoffsättigung (ScvO<sub>2</sub>) und Indozyaningrün-Plasmaverschwinderate (ICG-PDR)

	<b>r</b>	<b>p</b>
$\Delta$ ICG-PDR / $\Delta$ Serumlaktat	0,17	0,14
$\Delta$ ICG-PDR / $\Delta$ ScvO <sub>2</sub>	0,11	0,32
$\Delta$ ScvO <sub>2</sub> / $\Delta$ Serumlaktat	0,14	0,20

Der Vergleich zwischen  $\Delta$  ICG-PDR und  $\Delta$  Serumlaktatkonzentration erbrachte keinen signifikanten Zusammenhang ( $r= 0,17$ ;  $p= 0,14$ ) (Abbildung 4).

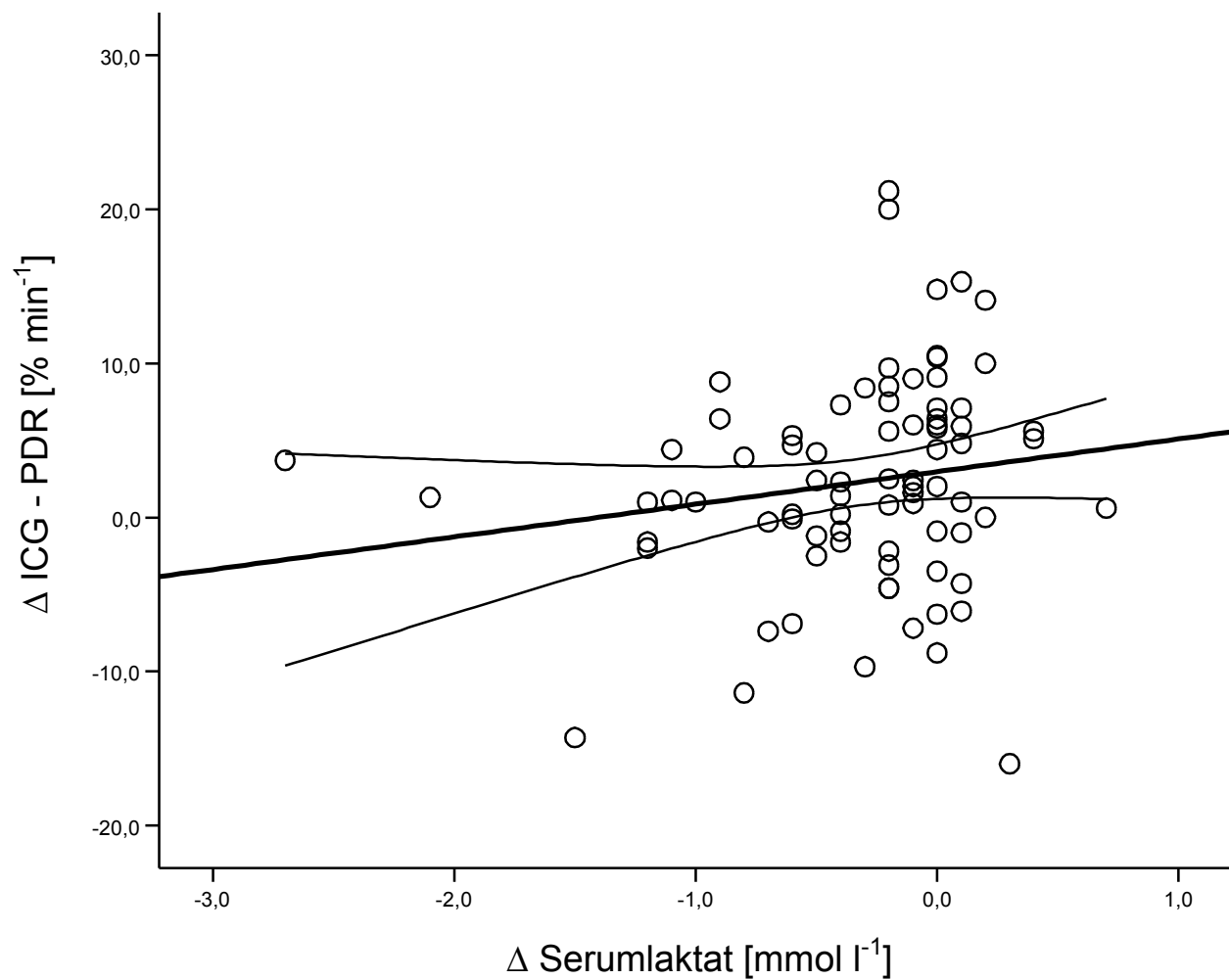


Abbildung 4: Lineare Regressionsanalyse zwischen Änderungen der Indozyaningrün-Plasmaverschwinderate ( $\Delta$  ICG-PDR) und Serumlaktatkonzentration ( $\Delta$  Serumlaktat) bei 80 Patienten. Die durchgezogene Linie stellt die Regressionsgerade, die gestrichelten Linien das 95% Konfidenzintervall dar.

Zwischen den Änderungen in ICG-PDR und ScvO<sub>2</sub> konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Zusammenhang ermittelt werden ( $r = 0,11$ ;  $p = 0,32$ ) (Abbildung 5).

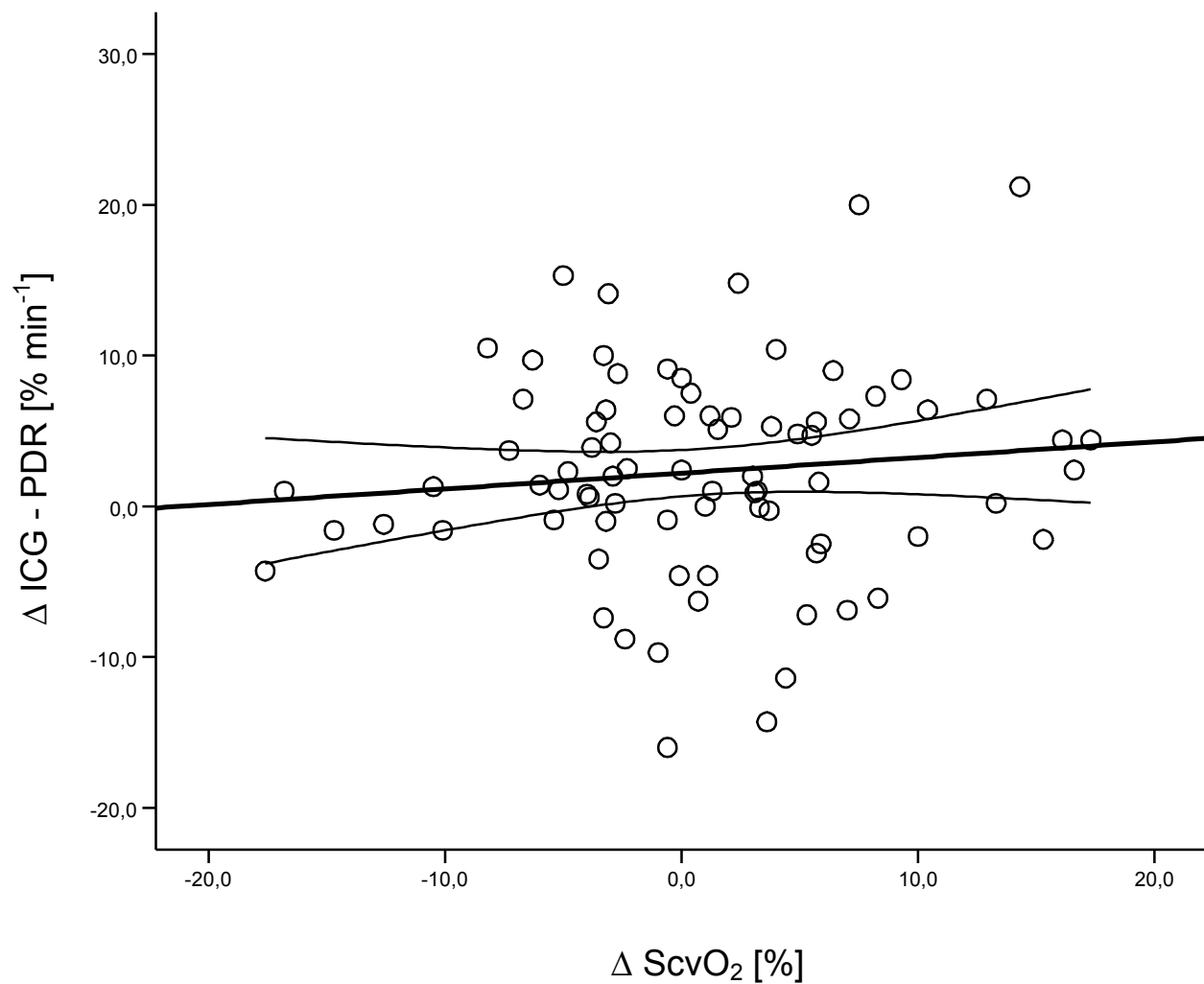


Abbildung 5: Lineare Regressionsanalyse zwischen Änderungen der Indozyaningrün-Plasmaverschwinderate ( $\Delta$  ICG-PDR) und zentralvenöser Sauerstoffsättigung ( $\Delta$  ScvO<sub>2</sub>) bei 80 Patienten. Die durchgezogene Linie stellt die Regressionsgerade, die gestrichelten Linien das 95% Konfidenzintervall dar.

Auch im Vergleich der Änderungen von ScvO<sub>2</sub> und Serumlaktat ( $r = 0,14$ ;  $p = 0,20$ ) bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang (Abbildung 6).

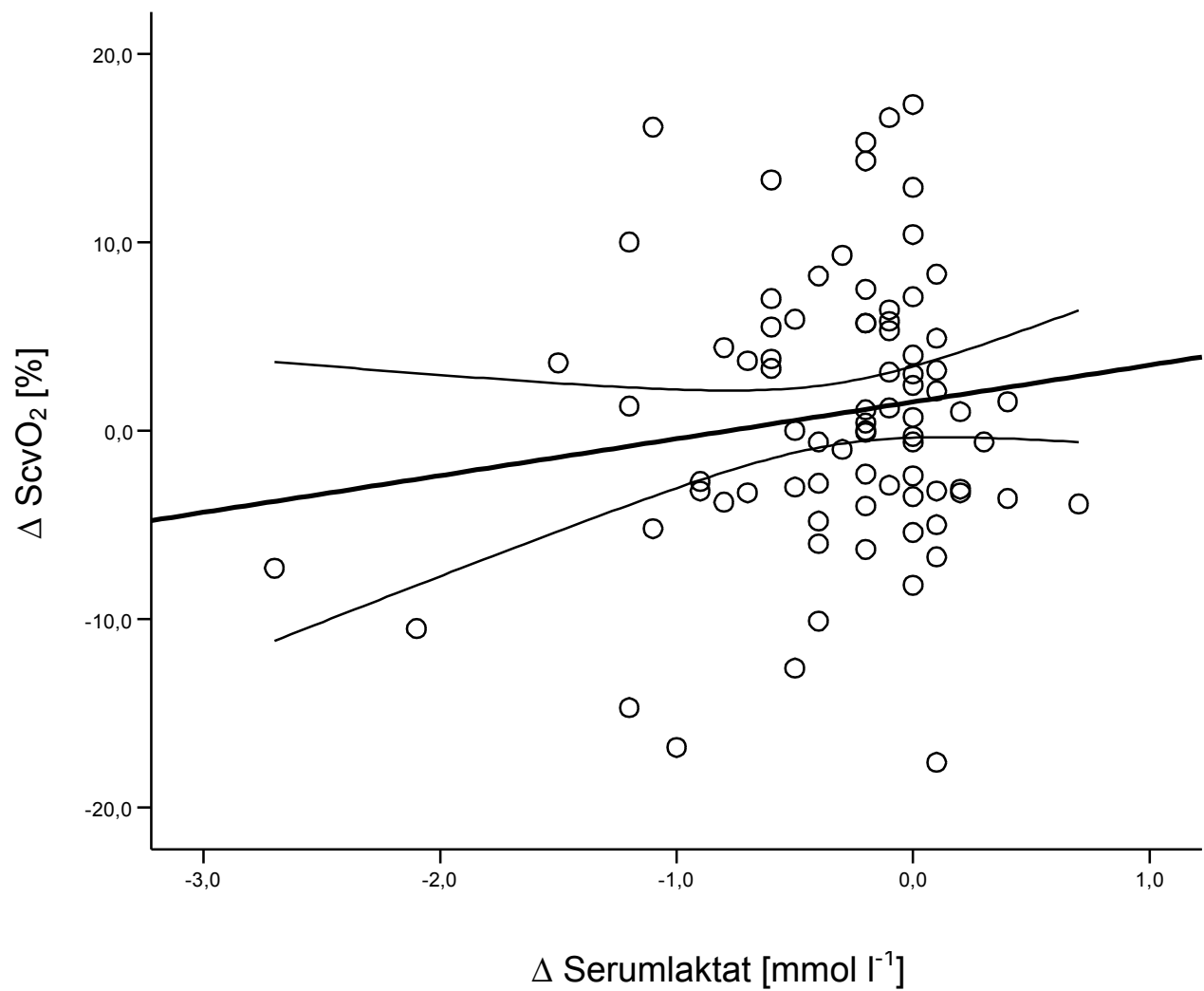


Abbildung 6: Lineare Regressionsanalyse zwischen Änderungen der zentralvenösen Sauerstoffsättigung ( $\Delta \text{ScvO}_2$ ) und Serumlaktatkonzentration ( $\Delta \text{Serumlaktat}$ ) bei 80 Patienten. Die durchgezogene Linie stellt die Regressionsgerade, die gestrichelten Linien das 95% Konfidenzintervall dar.



Die detaillierte Analyse der Messdaten erbrachte, dass bei 26 der 80 untersuchten Patienten (33%) ein Anstieg der Indozyanin grün-Plasmaverschwinderate (ICG-PDR) zu verzeichnen war. Bei 14 dieser Patienten (18%) hingegen war auch eine Zunahme der ScvO<sub>2</sub> bzw. in nur 4 Fällen (5%) eine Abnahme im Serumlaktat zu verzeichnen. Bei einem Patienten (1%) war die ICG-PDR an beiden Messpunkten identisch, während bei 53 aller Patienten (66%) eine Abnahme der ICG-PDR gegenüber der Ausgangsmessung festzustellen war. Von diesen 53 Patienten wiesen 27 (34%) eine Abnahme der ScvO<sub>2</sub> bzw. eine Zunahme im Serumlaktat auf (n= 33, 41 %).

Bei den 51 Patienten (64%) mit einer Zunahme im Serumlaktat fand sich eine Abnahme in der ICG-PDR in 33 Fällen (41%) bzw. der ScvO<sub>2</sub> in 27 Fällen (34%). Bei den 15 Patienten (19%) mit einer Abnahme im Serumlaktat lag eine Zunahme der ICG-PDR in n= 4 (5%) bzw. der ScvO<sub>2</sub> in n= 9 (11%) vor. In 14 Fällen (17%) blieb das Serumlaktat unverändert.

Für die zentralvenöse Sauerstoffsättigung (ScvO<sub>2</sub>) zeigte sich, dass diese bei 37 Patienten (46%) im Vergleich zum Ausgangswert zu- und bei 41 Patienten (51%) abnahm. Bei zwei Patienten (3%) blieb die ScvO<sub>2</sub> im Gegensatz zum Ausgangswert unverändert. Bei den 37 Patienten mit einer Zunahme der ScvO<sub>2</sub> zeigte sich eine Zunahme der ICG-PDR in 14 (18%) Fällen und Abnahme im Serumlaktat in 9 Fällen (11%). Hingegen war eine Abnahme der ScvO<sub>2</sub> bei 27 (34%) mit einer Abnahme der ICG-PDR bzw. bei 27 (34%) mit einer Zunahme im Serumlaktat verbunden.

## 6. Diskussion

Die beste Behandlung des Multiorganversagens (MOV) stellt seine Prävention dar (Deitch 1992). Die frühe Erkennung von Organdysfunktion ist für eine Senkung von Morbidität und Mortalität bei Patienten von entscheidender Bedeutung. Umfangreiche und lang dauernde, insbesondere abdominalchirurgische Operationen, beinhalten das Risiko einer perioperativen Ischämie im Hepato-Splanchnikustrakt. Der Hepato-Splanchnikustrakt gilt als entscheidender Auslöser in der Entstehung von Sepsis und MOV (Deitch 1990).

In der vorliegenden Arbeit ging es um die Fragestellung, ob durch globale Marker die regionale Durchblutung im Hepato-Splanchnikustrakt abschätzbar ist. Es wurde untersucht, welcher Zusammenhang zwischen Serumlaktat, ScvO<sub>2</sub> und ICG-PDR bei abdominalchirurgischen Patienten besteht und, ob Änderungen der verschiedenen Parameter (Serumlaktat, ScvO<sub>2</sub> und ICG-PDR) miteinander korrelieren. Diese Fragestellung ist bisher in der Literatur noch nicht evaluiert worden.

Die Einschätzung eines adäquaten O<sub>2</sub>-Angebotes und der regionalen Durchblutung stellt beim Monitoring von kritisch kranken Patienten ein wesentliches Kriterium dar. Trotz zahlreicher Einschränkungen stellt das Serumlaktat, als Produkt der anaeroben Glykolyse, einen klinisch als wichtig erachteten Marker für eine Darmischämie dar. Das Serumlaktat wird in der klinischen Diagnostik benutzt, um bei Patienten eine anaerobe Stoffwechsellage abzuschätzen und gilt als wichtiger Parameter zum Monitoring von Organdysfunktion und Sepsis (Dellinger et al. 2008). Trotz der prognostischen Aussagekraft der Serumlaktatkonzentration ist unklar, wie spezifisch es für jedes einzelne Organsystem ist. Im Laktatstoffwechsel des Organismus gilt die Leber als besonders wichtiges Organ. Bei guter Funktion kann sie eine Verwertungskapazität von bis zu 500 mmol Laktat pro Stunde übernehmen, was etwa 50 - 70 % der gesamten Laktatelimination im Körper entspricht. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist es möglich, dass sich die Leber vom „Laktat-Verwerter“ zum „Laktat-Produzenten“ wandeln kann (Knichwitz 2002). Um den Einfluss von Veränderungen im Lebergewebe auszuschließen, wurden in der vorliegenden Untersuchung keine Patienten mit leberchirurgischen Eingriffen eingeschlossen. Das Serumlaktat betrug im Mittel  $0,9 \pm 0,3 \text{ mmol l}^{-1}$  am ersten Messpunkt und  $1,3 \pm 0,6 \text{ mmol l}^{-1}$  am zweiten Messpunkt. Damit bewegte sich das Serumlaktat im Mittel im physiologi-

schen Bereich und eine klinische Relevanz in der Gesamtheit ist wahrscheinlich auszuschließen.

Dass ein Abfall der Serumlaktatkonzentration einen positiven Einfluss auf die Mortalität bei MOV und Sepsis hat, konnten Bakker et al. nachweisen. Sie untersuchten bei 48 Patienten mit septischem Schock das Serumlaktat und die systemischen Sauerstofftransportvariablen  $DO_2$  und  $VO_2$ . Es konnte belegt werden, dass ein Abfall des Serumlaktatwerts günstig für die weitere Prognose der Patienten war. Die beiden Sauerstofftransportvariablen  $DO_2$  und  $VO_2$  hingegen erwiesen sich als ungeeignet für die Abschätzung des weiteren Verlaufs (Bakker et al. 1991). Meregalli et al. untersuchten 44 Patienten mit großen, risikoreichen abdominalchirurgischen Eingriffen (Patienten u.a. mit Ösophaguskarzinom, Pankreaskarzinom, Magenkarzinom). In der Studie bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Nicht-Überlebenden und Überlebenden in mittlerem arteriellen Blutdruck, Herzfrequenz und arterieller Oxigenierung zu allen Messpunkten. Hingegen war ein erhöhtes Serumlaktat über 48 Stunden hinweg mit einer höheren Mortalität und postoperativen Komplikationsrate bei hämodynamisch stabilen chirurgischen Patienten verbunden (Meregalli et al. 2004).

Husain et al. untersuchten, inwiefern Serumlaktat und Basendefizit Indikatoren für Morbidität und Mortalität bei kritisch kranken, chirurgischen Intensivpatienten sind. Die Studie bei 137 Patienten, darunter 101 abdominalchirurgischen Patienten, zeigte dass ein initial und über 24-Stunden erhöhtes Serumlaktat signifikant mit einer Zunahme der Mortalität einhergeht. Das initiale Basendefizit erwies sich im Vergleich zum Serumlaktat als weniger aussagekräftiger Prädiktor für die Mortalität. Diese Autoren schlussfolgerten, dass die Serumlaktat-Clearance ein geeignetes Instrument zur Vorhersage der Mortalität ist. Die Serumlaktat-Clearance wurde in der Arbeit von Husain et al. definiert als die Zeit, in der nach erhöhtem Serumlaktatwert erstmals ein normaler Wert ( $= 2 \text{ mmol l}^{-1}$ ) gemessen wurde (Husain et al. 2003). Nguyen und Kollegen untersuchten bei insgesamt 111 Intensivpatienten den Zusammenhang von Serumlaktat-Clearance als Indikator für MOV und Mortalität. Die Serumlaktat-Clearance wurde definiert als die prozentuale Änderung des Serumlaktats bei Eintritt in die Notaufnahme und sechs Stunden später. Es zeigte sich, dass Patienten mit einer hohen Serumlaktat-Clearance eine geringere Mortalität aufwiesen als Patienten mit einer niedrigeren Serumlaktat-Clearance (Nguyen et al. 2004).

Der Zusammenhang zwischen Serumlaktat und einer intestinalen Perfusionsstörung war Gegenstand einer Arbeit von Newman und Kollegen bei 121 chirurgischen Patienten. Es konnte nachgewiesen werden, dass sich das Serumlaktat zur Diagnostik eines Darminfarktes eignet und im Vergleich zu pH-Wert oder Standardbikarbonat, der einzige signifikante Prädiktor zum Zeitpunkt der Diagnosestellung „Darminfarkt“ war. Die Autoren beschrieben, dass die Entwicklung einer unerklärlichen Azidose bei postoperativen oder kritisch kranken Patienten die unverzügliche Suche nach einer reversiblen Ursache von mesenterialer Ischämie einleiten sollte (Newman et al. 1998).

Die geringe Ischämietoleranz des Gastrointestinaltraktes erklärt sich unter anderem durch die Empfindlichkeit der Gefäße in den Darmzotten bei Ischämie. Zudem ist das kritische Sauerstoffangebot ( $\text{DO}_2$ ) größer als das anderer Organe, was den Gastrointestinaltrakt bei einem verminderten Sauerstofftransport sehr sensibel auf Hypoxie und Hypoperfusion reagieren lässt (Mizock 2001).

In den hier vorliegenden Ergebnissen ist der signifikante Anstieg des Serumlaktats ( $0,9 \pm 0,3 \text{ mmol l}^{-1}$  auf  $1,3 \pm 0,6 \text{ mmol l}^{-1}$ ) möglicherweise auf die Effekte der Katecholamine zurückzuführen. So unterschied sich die Konzentration von Noradrenalin zwischen dem ersten und zweiten Messpunkt signifikant ( $0,01 \pm 0,02 \text{ µg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$  vs.  $0,04 \pm 0,06 \text{ µg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ ). Bisherige Studien zeigen, dass die Applikation von Katecholaminen über einen gesteigerten Stoffwechsel zu einer Hyperlaktatämie führen kann (Levy et al. 1997, James und Fischer 2001).

Neben Noradrenalin kann auch Adrenalin zu einem Anstieg von Serumlaktat führen. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass durch Adrenalin eine intraperitoneale Freisetzung von Laktat induziert wird (Martikainen et al. 2005). Bei Patienten mit Trauma oder Sepsis kommt es durch eine Adrenalin-Stimulation zu einer erhöhten  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase-Aktivität mit gesteigerter aerober Glykolyse in den Zellen, was zu einer erhöhten Laktatproduktion beitragen kann. Adrenalinkonzentrationen von über  $150\text{-}300 \text{ pg ml}^{-1}$  im Serum (Normbereich  $50 \text{ pg ml}^{-1}$ ) korrelieren mit einer gesteigerten Laktatproduktion (James et al. 1999).

Die Erfassung der Serumlaktatkonzentration bietet eine Möglichkeit zur Bewertung des anaeroben Metabolismus. Heutzutage wird vielfach jedoch mehr Augenmerk auf die zentralvenöse Sauerstoffsättigung ( $\text{ScvO}_2$ ) als Variable zur Bewertung von globalem  $\text{O}_2$ -Angebot und -verbrauch gelegt.

Die prognostischen Eigenschaften der ScvO<sub>2</sub> als aussagekräftiger Marker für adäquates Sauerstoffangebot sind bereits durch Studien, unter anderem bei Patienten mit kardiopulmonaler Reanimation (Rivers et al. 1992), schwerer Sepsis (Rady et al. 1992) und Trauma (Scalea et al. 1990) bestätigt worden. Die Vergleichbarkeit mit der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung (SvO<sub>2</sub>) als Referenzvariable wurde von Reinhart und Mitarbeitern beschrieben (Reinhart et al. 1989, Reinhart et al. 2004).

Durch eine frühe und zielgerichtete Therapie unter Verlaufskontrolle der ScvO<sub>2</sub> erwies sich die Mortalität von Patienten mit septischem Schock im Vergleich zu einer Kontrollgruppe signifikant als geringer (Rivers et al. 2001b).

Im Rahmen der Early Goal Directed Therapy (EGDT) nutzten Rivers und Mitarbeiter die ScvO<sub>2</sub> als zentralen Ansatzpunkt der Therapie mit dem Ziel, eine ScvO<sub>2</sub> von mindestens 70% bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock zu erreichen. Bei einer ScvO<sub>2</sub> = 70% erfolgte eine weitere hämodynamische Therapie durch Volumengabe, Katecholamingabe und/oder Bluttransfusion. Rivers et al. konnten zeigen, dass die Patienten der EGDT-Gruppe nach sechs Stunden Therapie ein niedrigeres Serumlaktat aufwiesen und die Mortalität signifikant geringer war, als bei den Patienten der Kontrollgruppe (Rivers et al. 2001a).

Auch bei Patienten mit großen chirurgischen Eingriffen (Patienten u.a. mit Notfalleingriff) hat die ScvO<sub>2</sub> einen entscheidenden prognostischen Einfluss. Ein Abfall der ScvO<sub>2</sub> ist mit postoperativen Komplikationen behaftet. Patienten mit Komplikationen wiesen im Mittel eine ScvO<sub>2</sub> von 63,4% auf, während Patienten ohne Komplikationen eine ScvO<sub>2</sub> von 67,1% zeigten (Pearse et al. 2005). In einer europäischen Multicenterstudie bei chirurgischen Patienten mit Hoch-Risikoeingriffen (Patienten u.a. mit Notfalleingriff, Aortenaneurysma, Aortendissektion, Abdominalkarzinom) fand sich, dass eine niedrige perioperative ScvO<sub>2</sub> mit einem erhöhten Risiko von postoperativen Komplikationen verbunden ist. Daraus schlussfolgerten die Autoren, dass bei chirurgischen Patienten mit Hoch-Risikoeingriffen die ScvO<sub>2</sub> zwischen 70% und 75% liegen und eine ScvO<sub>2</sub> von unter 65% unbedingt vermieden werden sollte (Collaborative Study Group on Perioperative ScvO<sub>2</sub> Monitoring 2006).

In den hier vorliegenden Untersuchungsergebnissen befanden sich die Mittelwerte für die ScvO<sub>2</sub> sowohl am ersten ( $78,4 \pm 7,2$  %), als auch am zweiten Messpunkt ( $77,4 \pm 6,4$  %) oberhalb des zuvor benannten kritischen Bereiches.

Es bleibt jedoch zu berücksichtigen, dass die ScvO<sub>2</sub> ein Parameter für den globalen O<sub>2</sub>-Transport ist. Mit Hilfe dieser Einflussgröße ist letztlich keine ausreichende Aus-

sage über die regionale Durchblutung bzw. Organfunktion möglich. Bei der Entwicklung eines MOV oder bei einem septischen Schock gilt jedoch besonders die Durchblutung im Hepato-Splanchnikustrakt als entscheidend. Von großem Interesse ist daher das regionale Monitoring hinsichtlich der jeweiligen Organfunktion. Mit Hilfe der Lebervenenkathetertechnik ist eine quantitative Erfassung der Durchblutung mittels Fick-Prinzip möglich (Uusaro et al. 1995). Dieses Verfahren ist jedoch invasiv, aufwändig und relativ teuer. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt wird der Lebervenenkatheter nur als ein Instrument im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen und nicht in der täglichen Routine angewandt.

Eine klinisch attraktive und weniger invasive Alternative bietet sich durch die Bestimmung der Indozyaningrün-Plasmaverschwinderate (ICG-PDR) mittels transkutaner Systeme. Bereits 1967 wurde die nicht-invasive Messung der ICG-PDR mittels Ohrdensitometer vorgestellt (Leevy et al. 1967). Eine Weiterentwicklung dieses Systems erfolgte 1993 als Fingersensorsystem, dessen Ergebnisse sich als hinreichend genau im Vergleich zum invasiven System erwiesen (Ishigami et al. 1993). Auch bei kritisch kranken Patienten konnte die Zuverlässigkeit der nicht-invasiven, transkutanen Messung bestätigt werden (Sakka et al. 2000, Sakka et al. 2002).

In der Bewertung der ICG-Elimination sind die Leberperfusion, das Leberverteilungsvolumen, die hepatozelluläre Aufnahme bzw. der intrazelluläre Transport und die Ausscheidung in die Galle zu berücksichtigen. Die physiologische Extraktionsrate bei einer Leberpassage beträgt ca. 70 - 80%. Durch die Ermittlung der Eliminationsgeschwindigkeit von ICG aus dem Blut, der Aufnahme von ICG in die Leber und der Ausscheidung von ICG über die Galle können Elemente der Leberfunktion quantitativ erfasst werden (Clements et al. 1987). Die Bedeutung der Durchblutung des Hepato-Splanchnikustraktes bei der Entstehung des MOV ist bereits durch Studien nachgewiesen worden (Dantzker 1993, Deitch 1990). Inzwischen liegen Arbeiten vor, die die prognostische Bedeutung der ICG-PDR aufzeigen (Sakka et al. 2002).

Bereits im Jahre 1960 konnte die klinische Wertigkeit von ICG-PDR als Leberfunktionsparameter gezeigt werden. Die Halbwertszeit von ICG ist bei Gesunden signifikant kürzer als bei Patienten mit Lebererkrankungen (Wiegand et al. 1960). Tierexperimentell konnte durch Messung der ICG-Clearance nachgewiesen werden, dass die hepatozelluläre Funktion nach größeren Blutungen signifikant erniedrigt ist und dies zur Entstehung eines MOV beitragen kann (Wang et al. 1990).

Auch in der Transplantationsmedizin nimmt die ICG-PDR einen besonderen Stellenwert ein. Oellerich und Mitarbeiter verglichen bei 164 Transplantationspatienten mit Leberzirrhose verschiedene Parameter wie z.B. Albumin, Billirubin, Cholinesterase mit der ICG-PDR. Die ICG-PDR erwies sich gegenüber all diesen Parameter als überlegen zur Vorhersage einer Kurzzeitprognose von 120 Tagen Überleben nach Transplantation (Oellerich et al. 1991). Bei 23 Patienten konnte gezeigt werden, dass eine ICG-Clearance von größer  $200 \text{ ml min}^{-1}$  nach Lebertransplantation als ein Frühindikator für eine gute Organfunktion und somit das Überleben gilt (Jalan et al. 1994). Unabhängig von der Transplantationsmedizin ist auch im Bereich der operativen und konservativen Intensivmedizin die Bestimmung der ICG-PDR Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Die Halbwertszeit von ICG ist bei Patienten mit Lebererkrankung oder Kreislaufversagen verlängert (Ritz et al. 1973) und Veränderungen der ICG-PDR stellen einen frühen und sensitiven Indikator für eine hepatische Dysfunktion nach Trauma dar (Gottlieb et al. 1984).

Die prognostische Wertigkeit der ICG-PDR wurde bereits in Studien belegt. Kholoussy und Kollegen beschrieben bei 39 kritisch kranken chirurgischen Patienten, dass die ICG-PDR der Überlebenden signifikant höher war als die der Nicht-Überlebenden ( $11,1 \% \text{ min}^{-1}$  vs.  $4,8 \% \text{ min}^{-1}$ ). Eine wichtige Einschränkung dieser Studie ist jedoch, dass eine ungleiche Anzahl von Messungen pro Patient in die Analyse einfließen (Kholoussy et al. 1984).

Kimura et al. unterstrichen mit einer Studie an 21 Patienten, dass die ICG-PDR ein früher Indikator von reversibler, hepatozellulärer Schädigung im septischen Schock ist. Die ICG-PDR wurde jeweils innerhalb der ersten 12 Stunden nach Auftreten des septischen Schocks sowie im Verlauf alle 24 Stunden erfasst. Es zeigte sich, dass die Nicht-Überlebenden initial sowie auch 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivtherapiestation eine signifikant niedrigere ICG-PDR aufwiesen als Überlebende. Eine ICG-PDR von  $<5 \% \text{ min}^{-1}$  nach einem Zeitraum = 120 Stunden nach Beginn der Sepsis war in allen Fällen mit dem Versterben der Patienten verbunden (Kimura et al. 2001).

Als physiologisch wird in der Literatur eine ICG-PDR von  $> 18 \% \text{ min}^{-1}$  angegeben, wobei auch Werte von über  $30 \% \text{ min}^{-1}$  beschrieben wurden (Leevy et al. 1967).

In der vorliegenden Untersuchung betrug die ICG-PDR im Mittel  $26,0 \pm 7,6 \% \text{ min}^{-1}$  am ersten Messpunkt, bzw.  $23,7 \pm 5,8 \% \text{ min}^{-1}$  nach drei Stunden und war somit im physiologischen Bereich.

Es darf spekuliert werden ob die Ergebnisse dieser Untersuchung womöglich anders ausgefallen wären, wenn sich im Rahmen dieser Studie ausschließlich Patienten mit einer ICG-PDR von  $< 18\% \text{ min}^{-1}$  gefunden hätten. Diese pathologischen Werte für die ICD-PDR wären zu erwarten gewesen, wenn nur Patienten mit voraussehbar schweren Komplikationen eingeschlossen worden wären. Im Rahmen dieser Studie wurden jedoch ausschließlich Patienten mit einem elektiven adominalchirurgischen Eingriff untersucht.

Unabhängig von der prognostischen Aussagekraft der ICG-Clearance bzw. der ICG-PDR gibt es für ihre Interpretation einige Einschränkungen. So ist die physiologische Extraktionsrate von ICG intra- und interindividuell sehr variabel. Uusaro et al. konnten zeigen, dass die ICG-Extraktion bei Patienten mit verschiedenen Krankheitsbildern (u.a. mit ARDS, septischem Schock, Pankreatitis) unterschiedlich ist. Mehrmalige Messungen derselben Patienten führten zu unterschiedlichen Ergebnissen der ICG-Extraktion. Aus diesem Grunde darf aus der ICG-Clearance bzw. der ICG-PDR nicht ohne weiteres auf die Leberperfusion geschlossen werden (Uusaro et al. 1995).

Die tatsächliche Durchblutung im Hepato-Splanchnikustrakt und die Leberzellfunktion kann durch die ICG-Clearance nicht eindeutig bestimmt werden. Im Sepsis-Modell zeigten sich in der Frühphase einer Endotoxinämie bei abnehmender biliärer ICG-Exkretion weder Veränderungen im hepatischen Blutfluss (Lebervenenkathetertechnik) noch in der ICG-PDR. Die Autoren schlussfolgerten, dass mit Hilfe der ICG-PDR eher die Leberperfusion als die hepatozelluläre Funktion erfasst wird (Stehr et al. 2005).

Letztendlich ist mit der Bestimmung der ICG-PDR eine Differenzierung zwischen Leberperfusion und Leberzellfunktion nicht möglich. Akute Änderungen der ICG-PDR bei vermeintlich unveränderter Zellfunktion sind am ehesten im Sinne einer akuten Änderung der Durchblutung zu interpretieren. Die partielle Abnahme der Leberdurchblutung über einen der beiden physiologischen Zuflüsse (Arteria hepatica oder Vena portae) kann bei akutem Abfall der ICG-PDR vermutet werden, wie tierexperimentelle Daten nahe legen. Egawa et al. zeigten, dass durch Unterbindung des venösen Abflusses und sistieren des hepatischen Blutflusses keine ICG-Elimination messbar war. Hingegen bestand bei der alleinigen Unterbindung der arteriellen Versorgung (Inflow-Okklusionsmodell) noch eine Restperfusion, wie anhand der ICG-PDR ableitbar war (Egawa et al. 1992).



Krenn et al. bestätigten diese Hypothese mit Hilfe einer Kasuistik. Bei einer Patientin mit orthotoper Lebertransplantation zeigte sich postoperativ (ungefähr zehn Stunden nach der Operation) eine nicht mehr nachweisbare ICG-PDR. Wie in einer späteren Angiographie gezeigt werden konnte, bestand ein kompletter Verlust von leberarteriellem und portalvenösem Einstrom in die Leber. Die ICG-PDR war im Vergleich zum intramukosalen pH-Wert (Magen) und intramukosalen CO<sub>2</sub>-Wert (Magen) das früheste und sensitivste Instrument zum Nachweis dieser akuten Perfusionsstörung. Dieser Fall stellt insofern eine Seltenheit dar, da eher wahrscheinlich ist, dass nur eines der beiden Gefäßsysteme der Leberdurchblutung betroffen ist (Krenn et al. 1998).

Ein wesentlichen Aspekt in der Bewertung des systemischen O<sub>2</sub>-Angebotes stellt die Hämoglobinkonzentration dar. Im Untersuchungszeitraum dieser Studie ließ sich ein statistisch signifikanter Abfall des Hämoglobins von  $6,6 \pm 1,1 \text{ mmol l}^{-1}$  auf  $6,2 \pm 1,3 \text{ mmol l}^{-1}$  nachweisen. Dass Änderungen der Hämoglobinkonzentration vermutlich nur einen geringen Einfluss auf die SvO<sub>2</sub> und die ScvO<sub>2</sub> haben, zeigte eine tierexperimentelle Studie von Krantz und Kollegen. Auch bei einem Abfall der Hämoglobinkonzentration um 50% blieben die Werte für SvO<sub>2</sub> und ScvO<sub>2</sub> statistisch unverändert (Krantz et al. 2005).

Dieses entspricht auch den Ergebnissen der eigenen Studie. So waren die Mittelwerte für die ScvO<sub>2</sub> sowohl am ersten ( $78,4 \pm 7,2 \%$ ), als auch am zweiten Messpunkt ( $77,4 \pm 6,4 \%$ ) im physiologischen Bereich. Der Abfall von Hämoglobin ist mit großer Wahrscheinlichkeit mit dem intraoperativen Blutverlust und Verdünnung durch Infusionen zu begründen. Der intraoperative Blutverlust lag im Untersuchungszeitraum im Mittel bei  $293 \text{ ml} \pm 700 \text{ ml}$ . Inwieweit der Hämoglobinabfall einen Einfluss auf die globalen und regionalen Parameter hatte, kann anhand der vorliegenden Daten nicht beantwortet werden.

Einen Einfluss auf das systemische O<sub>2</sub>-Angebot und das Herzzeitvolumen kann auch die Applikation von Infusionslösungen haben. Die Patienten dieser Untersuchung erhielten perioperativ  $2660 \pm 880 \text{ ml}$  kristalloide sowie  $670 \pm 440 \text{ ml}$  kolloidale Infusionslösungen. Die Gabe von kristalloiden und / oder kolloidalen Volumenersatzlösungen erhöht beim kritisch Kranken oft das Herzzeitvolumen und das systemische Sauerstoffangebot. Eine Volumentherapie kann ausreichend zur Stabilisierung der Hämodynamik sein. Welche Auswirkungen und Effekte die Gabe von kristalloiden und

kolloidalen Volumenersatzmittel auf diese Studie hatten, blieb in der vorliegenden Untersuchung unbetrachtet.

Es liegt nahe davon auszugehen, dass Änderungen von ICG-PDR und ScvO<sub>2</sub> eine gleiche Tendenz haben. Der Anstieg der ScvO<sub>2</sub> würde somit auch einen Anstieg der ICG-PDR nach sich ziehen. Genauso würde ein Abfall der ScvO<sub>2</sub> mit einem Abfall der ICG-PDR einhergehen. Die vorliegende Untersuchung konnte diese Hypothese jedoch nicht bestätigen. Als mögliche Ursache hierfür könnte es zwischen beiden Messpunkten zu einer Umverteilung der Durchblutung gekommen sein.

Die ICG-PDR, die die Perfusion im Hepato-Splanchnikustrakt nur als Surrogatparameter erfasst, erlaubt hierzu jedoch keine zuverlässige Aussage. Weder die ICG-PDR noch der Lebervenenkatheter erlauben eine Aussage zur Differenzierung der Perfusion innerhalb des Hepato-Splanchnikustraktes.

Der klinische Vorteil der ICG-PDR als Marker für Leberfunktion und -perfusion liegt darin, dass sie relativ einfach und nicht-invasiv bestimmt werden kann. Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse lassen die Aussage zu, dass Veränderungen von ICG-PDR und ScvO<sub>2</sub> tendenziell gleich gerichtet verlaufen. Eine Zunahme der ScvO<sub>2</sub> bei angenommenem unverändertem Splanchnikus O<sub>2</sub>-Verbrauch kann eine Zunahme des O<sub>2</sub>-Angebotes anzeigen, was mit einer Zunahme der ICG-PDR in Verbindung gebracht werden kann. Beim Vergleich von Serumlaktat mit der ICG-PDR war zu erwarten, dass beide Parameter sich entgegengesetzt verändern. Bei steigendem Sauerstoffangebot sollte, hypothetisch betrachtet, die Serumlaktatkonzentration abnehmen und die ICG-PDR zunehmen. Umgekehrt erscheint ein Anstieg des Serumlaktats mit einem Abfall der ScvO<sub>2</sub> bzw. ICG-PDR plausibel im Sinne eines Ungleichgewichts zwischen O<sub>2</sub>-Angebot und O<sub>2</sub>-Verbrauch. Dieser Zusammenhang konnte jedoch in den vorliegenden Ergebnissen nicht aufgezeigt werden. Es darf darüber spekuliert werden, dass ein möglicher Faktor für den Anstieg des Serumlaktats die signifikante Erhöhung der Katecholaminkonzentration (Noradrenalin) zwischen beiden Messpunkten ist.

Die vorliegende Arbeit weist eine Reihe an Einschränkungen auf. Die therapeutischen Interventionen zwischen den beiden Messzeitpunkten wurden nach klinischen Einschätzungen und nicht standardisiert durchgeführt. Ebenso zeigte sich eine signifikante Änderung in der Dosierung der Katecholamine zu beiden Messpunkten, welche allein gemäß klinischer Einschätzung verabreicht wurden. In der Arbeit wurde kein Herzzeitvolumen bestimmt, welches eine wichtige Determinante für das syste-

misches  $O_2$ -Angebot ist. Da nicht klinischer Standard, erfolgte kein erweitertes hämodynamisches Monitoring und auch keine Bestimmung der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung ( $SvO_2$ ), die ein Surrogat für die Bewertung der Balance von Sauerstoffangebot ( $DO_2$ ) und Sauerstoffverbrauch ( $VO_2$ ) darstellt. Weiterhin ist die in dieser Arbeit erfasste zentralvenöse Sauerstoffsättigung ( $ScvO_2$ ) nur bedingt mit der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung ( $SvO_2$ ) vergleichbar und es bestehen unter bestimmten Bedingungen (z.B. Schock, Allgemeinanästhesie) physiologische Unterschiede zwischen  $SvO_2$  und  $ScvO_2$  (Reinhart und Bloos 2005). Mittels ICG-PDR kann eine Umverteilung der Durchblutung im Hepato-Splanchnikustrakt nicht ausgeschlossen werden. Eine Erfassung der absoluten Hepato-Splanchnikusperfusion mittels Lebervenenkathetertechnik, die ebenfalls keine Differenzierung der Durchblutung im Hepato-Splanchnikustrakt erlaubt, erfolgte nicht. Zudem wurde die Durchblutung und Oxygenierung anderer Organsysteme in dieser Arbeit nicht erfasst.

Es bleibt zu berücksichtigen, dass in dieser Studie die zu beiden Messpunkten erfassten Werte von Serumlaktat, ICG-PDR und zentralvenöser Sauerstoffsättigung im Mittelwert im physiologischen bzw. normalen Bereich lagen. Ob und inwieweit die Ergebnisse bei Patienten mit eingeschränkter globaler und regionaler Durchblutung bzw. Funktion abweichend ausgefallen wären, bleibt Gegenstand weiterer Untersuchungen. Abschließend bleibt festzustellen, dass Änderungen in Serumlaktat,  $ScvO_2$  und ICG-PDR bei abdominalchirurgischen Patienten nicht miteinander korrelieren. Es können somit in der intraoperativen Situation keine Rückschlüsse von globalen auf regionale Parameter gezogen werden.

## 7. Schlussfolgerung

Die in dieser Arbeit untersuchten Änderungen von Serumlaktat, zentralvenöser Sauerstoffsättigung ( $\text{ScvO}_2$ ) und Indozyaningrün-Plasmaverschwinderate (ICG-PDR) lassen folgende Schlussfolgerungen zu:

Im Rahmen der Untersuchung an 80 abdominalchirurgischen Patienten ließ sich keine Korrelation zwischen den Änderungen in Serumlaktat, zentralvenöser Sauerstoffsättigung ( $\text{ScvO}_2$ ) und Indozyaningrün-Plasmaverschwinderate (ICG-PDR) nachweisen.

Anhand der erhobenen Daten können somit keine Rückschlüsse von Veränderungen eines Parameters auf die Änderungen der anderen Marker gezogen werden.

Es bleibt zu berücksichtigen, dass sich die Mittelwerte für Serumlaktat, zentralvenöser Sauerstoffsättigung und Indozyaningrün-Plasmaverschwinderate allesamt im physiologischen bzw. normalen Bereich befanden. Ob und inwieweit sich die Ergebnisse bei Patienten mit eingeschränkter globaler und regionaler Durchblutung bzw. Funktion abweichend darstellen, bleibt Gegenstand weiterer Untersuchungen.

## 8. Literaturverzeichnis

- Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL. 1991. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest*, 99 (4):956-962.
- Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn RJ, Vincent JL. 1996. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg*, 171 (2):221-226.
- Beal AL, Cerra FB. 1994. Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. *JAMA*, 271 (3):226-233.
- Benya R, Quintana J, Brundage B. 1989. Adverse reactions to indocyanine green: a case report and a review of the literature. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 17 (4):231-233.
- Bilevicius E, Dragosavac D, Dragosavac S, Araujo S, Falcao AL, Terzi RG. 2001. Multiple organ failure in septic patients. *Braz J Infect Dis*, 5 (3):103-110.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. 1992. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 101 (6):1644-1655.
- Bradley SE, Ingelfinger FJ, Bradley GP, Curry JJ. 1945. The Estimation of Hepatic Blood Flow in Man. *J Clin Invest*, 24 (6):890-897.
- Brinkmann A, Calzia E, Trager K, Radermacher P. 1998. Monitoring the hepatosplanchnic region in the critically ill patient. Measurement techniques and clinical relevance. *Intensive Care Med*, 24 (6):542-556.
- Brown SD, Clark C, Gutierrez G. 1996. Pulmonary lactate release in patients with sepsis and the adult respiratory distress syndrome. *J Crit Care*, 11 (1):2-8.

- Cherrick GR, Stein SW, Leevy CM, Davidson CS. 1960. Indocyanine green: observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction. *J Clin Invest*, 39:592-600.
- Clements D, West R, Elias E. 1987. Comparison of bolus and infusion methods for estimating hepatic blood flow in patients with liver disease using indocyanine green. *J Hepatol*, 5 (3):282-287.
- Collaborative Study Group on Perioperative ScvO<sub>2</sub> Monitoring. 2006. Multicentre study on peri- and postoperative central venous oxygen saturation in high-risk surgical patients. *Crit Care*, 10 (6):R158.
- Crump JM, Duncan DA, Wears R. 1988. Analysis of multiple organ system failure in trauma and nontrauma patients. *Am Surg*, 54 (12):702-708.
- Dantzker DR. 1993. The gastrointestinal tract. The canary of the body? *JAMA*, 270 (10):1247-1248.
- Deitch EA. 1990. The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure. *Arch Surg*, 125 (3):403-404.
- Deitch EA. 1992. Multiple organ failure. Pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg*, 216 (2):117-134.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL. 2008. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*, 36 (1):296-327.
- Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG). 2005. S2-Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V.

- Edouard AR, Degremont AC, Duranteau J, Pussard E, Berdeaux A, Samii K. 1994. Heterogeneous regional vascular responses to simulated transient hypovolemia in man. *Intensive Care Med*, 20 (6):414-420.
- Egawa H, Morimoto T, Takeuchi T, Yamaoka Y, Ozawa K, Yamaguchi T, Yamamoto N. 1992. Extent of ischaemia caused by hepatic vascular exclusion as evaluated in a canine model. *Clin Sci (Lond)*, 82 (3):335-338.
- Fall PJ, Szerlip HM. 2005. Lactic acidosis: from sour milk to septic shock. *J Intensive Care Med*, 20 (5):255-271.
- Gathje J, Steuer RR, Nicholes KR. 1970. Stability studies on indocyanine green dye. *J Appl Physiol*, 29 (2):181-185.
- Gottlieb ME, Stratton HH, Newell JC, Shah DM. 1984. Indocyanine green. Its use as an early indicator of hepatic dysfunction following injury in man. *Arch Surg*, 119 (3):264-268.
- Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, Steele SR, Elliott DC. 2003. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *Am J Surg*, 185 (5):485-491.
- Ishigami Y, Masuzawa M, Miyoshi E, Kato M, Tamura K, Kanda M, Awazu K, Taniguchi K, Kurita M, Hayashi N, et al. 1993. Clinical applications of ICG Finger Monitor in patients with liver disease. *J Hepatol*, 19 (2):232-240.
- Jalan R, Plevris JN, Jalan AR, Finlayson ND, Hayes PC. 1994. A pilot study of indocyanine green clearance as an early predictor of graft function. *Transplantation*, 58 (2):196-200.
- James JH, Fischer JE. 2001. Epinephrine and gut lactate production. *Crit Care Med*, 29 (2):454-455.
- James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. 1999. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet*, 354 (9177):505-508.

- Joly LM, Monchi M, Cariou A, Chiche JD, Bellenfant F, Brunet F, Dhainaut JF. 1999. Effects of dobutamine on gastric mucosal perfusion and hepatic metabolism in patients with septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*, 160 (6):1983-1986.
- Kaplan LJ, Kellum JA. 2004. Initial pH, base deficit, lactate, anion gap, strong ion difference, and strong ion gap predict outcome from major vascular injury. *Crit Care Med*, 32 (5):1120-1124.
- Kellum JA, Kramer DJ, Lee K, Mankad S, Bellomo R, Pinsky MR. 1997. Release of lactate by the lung in acute lung injury. *Chest*, 111 (5):1301-1305.
- Kholoussy AM, Pollack D, Matsumoto T. 1984. Prognostic significance of indocyanine green clearance in critically ill surgical patients. *Crit Care Med*, 12 (2):115-116.
- Kiefer P, Nunes S, Kosonen P, Takala J. 2000. Effect of positive end-expiratory pressure on splanchnic perfusion in acute lung injury. *Intensive Care Med*, 26 (4):376-383.
- Kimura S, Yoshioka T, Shibuya M, Sakano T, Tanaka R, Matsuyama S. 2001. Indocyanine green elimination rate detects hepatocellular dysfunction early in septic shock and correlates with survival. *Crit Care Med*, 29 (6):1159-1163.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. 1985. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 13 (10):818-829.
- Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. 1981. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med*, 9 (8):591-597.
- Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, Sirio CA, Murphy DJ, Lotring T, Damiano A, et al. 1991. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest*, 100 (6):1619-1636.



- Knichwitz G. 2002. [Is lactate concentration always an indicator for hypoxia?]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 37 (6):352-356.
- Krantz T, Warberg J, Secher NH. 2005. Venous oxygen saturation during normovolaemic haemodilution in the pig. *Acta Anaesthesiol Scand*, 49 (8):1149-1156.
- Krenn CG, Schafer B, Berlakovich GA, Steininger R, Steltzer H, Spiss CK. 1998. Detection of graft nonfunction after liver transplantation by assessment of indocyanine green kinetics. *Anesth Analg*, 87 (1):34-36.
- Kuntz HD, Schregel W. 1990. Indocyaninegreen: evaluation of liver function — application in critical care medicine. Lewis FR, Pfeiffer UJ (Hrsg) *Practical application of fiberoptics in critical care monitoring* Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo:57–62.
- Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. 1993. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*, 270 (24):2957-2963.
- Leevy CM, Smith F, Longueville J, Paumgartner G, Howard MM. 1967. Indocyanine green clearance as a test for hepatic function. Evaluation by dichromatic ear densitometry. *JAMA*, 200 (3):236-240.
- Lehmann C, Taymoorian K, Wauer H, Krausch D, Birnbaum J, Kox WJ. 2000. Effects of the stable prostacyclin analogue iloprost on the plasma disappearance rate of indocyanine green in human septic shock. *Intensive Care Med*, 26 (10):1557-1560.
- Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, Nace L, Audibert G, Bauer P, Nabet P, Larcan A. 1997. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med*, 23 (3):282-287.

- Mak PH, Campbell RC, Irwin MG. 2002. The ASA Physical Status Classification: inter-observer consistency. *American Society of Anesthesiologists. Anaesth Intensive Care*, 30 (5):633-640.
- Martikainen TJ, Tenhunen JJ, Giovannini I, Uusaro A, Ruokonen E. 2005. Epinephrine induces tissue perfusion deficit in porcine endotoxin shock: evaluation by regional CO(2) content gradients and lactate-to-pyruvate ratios. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 288 (3):G586-592.
- Marx G, Reinhart K. 2006. Venous oximetry. *Curr Opin Crit Care*, 12 (3):263-268.
- Meakins JL. 1990. Etiology of multiple organ failure. *J Trauma*, 30 (12 Suppl):S165-168.
- Meregalli A, Oliveira RP, Friedman G. 2004. Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients. *Crit Care*, 8 (2):R60-65.
- Mertzluff F, Biedler A, Bauer C. 1999. [Clinical evaluation and methodological aspects of serum lactate]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 34 (4):226-233.
- Mizock BA. 2001. The hepatosplanchnic area and hyperlactatemia: A tale of two lactates. *Crit Care Med*, 29 (2):447-449.
- Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, Iapichino G, Edbrooke D, Capuzzo M, Le Gall JR. 2005. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med*, 31 (10):1345-1355.
- Mythen MG, Webb AR. 1994. Intra-operative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased post-operative complications and cost. *Intensive Care Med*, 20 (2):99-104.

- Nelson DP, Samsel RW, Wood LD, Schumacker PT. 1988. Pathological supply dependence of systemic and intestinal O<sub>2</sub> uptake during endotoxemia. *J Appl Physiol*, 64 (6):2410-2419.
- Newman TS, Magnuson TH, Ahrendt SA, Smith-Meek MA, Bender JS. 1998. The changing face of mesenteric infarction. *Am Surg*, 64 (7):611-616.
- Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, Tomlanovich MC. 2004. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 32 (8):1637-1642.
- Oellerich M, Burdelski M, Lautz HU, Rodeck B, Duewel J, Schulz M, Schmidt FW, Brodehl J, Pichlmayr R. 1991. Assessment of pretransplant prognosis in patients with cirrhosis. *Transplantation*, 51 (4):801-806.
- Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL, Jr. 1978. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology*, 49 (4):239-243.
- Paumgartner G. 1975. The handling of indocyanine green by the liver. *Schweiz Med Wochenschr*, 105 (17 Suppl):1-30.
- Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. 2005. Changes in central venous saturation after major surgery, and association with outcome. *Crit Care*, 9 (6):R694-699.
- Pittet D, Rangel-Frausto S, Li N, Tarara D, Costigan M, Rempe L, Jebson P, Wenzel RP. 1995. Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. *Intensive Care Med*, 21 (4):302-309.
- Rady MY, Rivers EP, Martin GB, Smithline H, Appelton T, Nowak RM. 1992. Continuous central venous oximetry and shock index in the emergency department: use in the evaluation of clinical shock. *Am J Emerg Med*, 10 (6):538-541.

- Reinhart K, Bloos F. 2005. The value of venous oximetry. *Curr Opin Crit Care*, 11 (3):259-263.
- Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, Bredle DL. 2004. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med*, 30 (8):1572-1578.
- Reinhart K, Rudolph T, Bredle DL, Hannemann L, Cain SM. 1989. Comparison of central-venous to mixed-venous oxygen saturation during changes in oxygen supply/demand. *Chest*, 95 (6):1216-1221.
- Rhodes A, Cusack RJ, Newman PJ, Grounds RM, Bennett ED. 2002. A randomised, controlled trial of the pulmonary artery catheter in critically ill patients. *Intensive Care Med*, 28 (3):256-264.
- Richard C, Warszawski J, Anguel N, Deye N, Combes A, Barnoud D, Boulain T, Lefort Y, Fartoukh M, Baud F, Boyer A, Brochard L, Teboul JL. 2003. Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*, 290 (20):2713-2720.
- Ritz R, Cavanilles J, Michaels S, Shubin H, Weil MH. 1973. Disappearance of indocyanine green during circulatory shock. *Surg Gynecol Obstet*, 136 (1):57-62.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. 2001a. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 345 (19):1368-1377.
- Rivers EP, Ander DS, Powell D. 2001b. Central venous oxygen saturation monitoring in the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care*, 7 (3):204-211.
- Rivers EP, Martin GB, Smithline H, Rady MY, Schultz CH, Goetting MG, Appleton TJ, Nowak RM. 1992. The clinical implications of continuous central venous oxygen saturation during human CPR. *Ann Emerg Med*, 21 (9):1094-1101.

- Sakka SG, van Hout N. 2006. Relation between indocyanine green (ICG) plasma disappearance rate and ICG blood clearance in critically ill patients. *Intensive Care Med*, 32 (5):766-769.
- Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. 2000. Comparison of invasive and noninvasive measurements of indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients with mechanical ventilation and stable hemodynamics. *Intensive Care Med*, 26 (10):1553-1556.
- Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. 2002. Prognostic value of the indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients. *Chest*, 122 (5):1715-1720.
- Sakka SG, Koeck H, Meier-Hellmann A. 2004. Measurement of indocyanine green plasma disappearance rate by two different dosages. *Intensive Care Med*, 30 (3):506-509.
- Sandham JD, Hull RD, Brant RF, Knox L, Pineo GF, Doig CJ, Laporta DP, Viner S, Passerini L, Devitt H, Kirby A, Jacka M. 2003. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med*, 348 (1):5-14.
- Scalea TM, Hartnett RW, Duncan AO, Atweh NA, Phillips TF, Sclafani SJ, Fuortes M, Shaftan GW. 1990. Central venous oxygen saturation: a useful clinical tool in trauma patients. *J Trauma*, 30 (12):1539-1543.
- Schoenberg MH, Weiss M, Radermacher P. 1998. Outcome of patients with sepsis and septic shock after ICU treatment. *Langenbecks Arch Surg*, 383 (1):44-48.
- Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, O'Connor CM, Sopko G, Califf RM. 2005. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA*, 294 (13):1664-1670.

- Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG, Bersin RM, Buchalter S, Curry SH, Duncan C, Harman EM, Henderson GN, Jenkinson S, et al. 1994. Natural history and course of acquired lactic acidosis in adults. DCA-Lactic Acidosis Study Group. *Am J Med*, 97 (1):47-54.
- Stehr A, Ploner F, Traeger K, Theisen M, Zuelke C, Radermacher P, Matejovic M. 2005. Plasma disappearance of indocyanine green: a marker for excretory liver function? *Intensive Care Med*, 31 (12):1719-1722.
- Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. 1970. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med*, 283 (9):447-451.
- Tenhunen JJ, Uusaro A, Karja V, Oksala N, Jakob SM, Ruokonen E. 2003. Apparent heterogeneity of regional blood flow and metabolic changes within splanchnic tissues during experimental endotoxin shock. *Anesth Analg*, 97 (2):555-563, table of contents.
- Uusaro A, Ruokonen E, Takala J. 1995. Estimation of splanchnic blood flow by the Fick principle in man and problems in the use of indocyanine green. *Cardiovasc Res*, 30 (1):106-112.
- Vallet B, Lund N, Curtis SE, Kelly D, Cain SM. 1994. Gut and muscle tissue PO<sub>2</sub> in endotoxemic dogs during shock and resuscitation. *J Appl Physiol*, 76 (2):793-800.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. 1996. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*, 22 (7):707-710.

- Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. 1998. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. Crit Care Med, 26 (11):1793-1800.
- Wang P, Hauptman JG, Chaudry IH. 1990. Hepatocellular dysfunction occurs early after hemorrhage and persists despite fluid resuscitation. J Surg Res, 48 (5):464-470.
- Wiegand BD, Ketterer SG, Rapaport E. 1960. The use of indocyanine green for the evaluation of hepatic function and blood flow in man. Am J Dig Dis, 5:427-436.

## **9. Anhang**



## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: PD Dr. med. Samir G. Sakka und PD Dr. med. Wolfram Schummer,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 05.01.2009

Christian Fleischhauer

## **Danksagung**

Nachfolgend möchte ich all jenen danken, die mich bei der Planung, Durchführung und Fertigstellung der vorliegenden Arbeit unterstützt haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Samir G. Sakka für die Überlassung des Themas, sowie die hervorragende Betreuung, konstruktive Kritik und die unermüdliche Hilfsbereitschaft in allen wichtigen Phasen dieser Arbeit. Ebenso danke ich Herrn PD Dr. med. Wolfram Schummer, der nach dem Weggang von Herrn PD Dr. med. Samir G. Sakka aus Jena die weitere Betreuung der Promotion übernommen hat.

In diesem Sinne möchte ich mich auch ganz herzlich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie des Klinikums der Friedrich Schiller Universität Jena für ihre Mithilfe bei der Datenerfassung bedanken.

Ebenfalls danken möchte ich Herrn Dr. Wolfgang Michels vom Klinikum der Friedrich Schiller Universität Jena für seine Unterstützung bei der Datenerfassung und der statistischen Datenauswertung.

Besonders Danken möchte ich vor allem meinen Eltern und Großeltern, die mich in der ganzen Zeit meines Medizinstudiums und auch bei dieser Promotionsarbeit mit allen Kräften unterstützt haben. Ganz herzlich danken möchte ich auch meinen Freunden, vor allem Frau Stephanie Koch für ihre Hilfe beim Redigieren dieser Arbeit und Herrn Christian Andreas für seine konstruktiven Vorschläge und Verbesserungen bei der Strukturierung dieser Promotionsarbeit.

## Lebenslauf

### • Persönliche Angaben:

Name: Christian Fleischhauer  
Familienstand: ledig  
Staatsangehörigkeit: Deutsch  
Geburtsdatum: 21.01.1979  
Geburtsort: Bautzen  
Anschrift: Scheidlerstrasse 16, 07745 Jena

### • Schulausbildung:

1985-1991 Polytechnische Oberschule „Johann Gottlieb Fichte“ in Jena  
1991-1997 Staatliches Gymnasium „Ernst Abbé“ in Jena  
1997-1998 Integrierte Gesamtschule „Grete Unrein“ in Jena

Abschluss: Allgemeine Hochschulreife (Abitur)

### • Hochschulausbildung:

2001 Beginn des Medizinstudiums an der Friedrich Schiller Universität, Jena  
2003 Abschluss des Grundstudiums (Physikum)  
2006/2007 Praktisches Jahr:  
1. Tertial: Innere Medizin, Kantons- und Kreuzspital Chur, Schweiz  
2. Tertial: Chirurgie, Université Nice - Sophia Antipolis, Nizza, Frankreich  
3. Tertial: Anästhesie, Universiti Kebangsaan Malaysia, Kuala Lumpur, Malaysia  
2007 Abschluss des Medizinstudiums (Staatsexamen)  
2008 Arbeit an der Dissertation  
2009 Assistenzarzt Anästhesie im Park-Krankenhaus Leipzig

**ETHIK-KOMMISSION  
DER FRIEDRICH-SCHILLER-UNIVERSITÄT JENA  
an der Medizinischen Fakultät**

---

Herrn  
OA Dr. med. S. Sakka  
Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie

07740 Jena

K C P I E

Jena, den 02.08.2002

**Bearbeitungs-Nr.: 0898-07/02**

Sehr geehrter Herr Kollege,

in ihrer Sitzung am 01.08.2002 hat die Ethik-Kommission der Friedrich-Schiller Universität  
Ihren Antrag zur Prüfung der Studie

*Neue Verfahren zur Steuerung der Volumentherapie-Kreislaufstabilität, Flüssigkeitsbilanz  
und Organdysfunktion*

beraten.

Bezüglich des Einsatzes der neuen Software (Trigger) muss doppelte Sicherheit gegeben sein:  
intermittierende Kontrollen am Bildschirm(0-Punkt-Eichung) -Vergleich mit neuer Software.

Sofern das gesichert ist, bestehen keine ethischen Bedenken.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. A. Hoffmann  
Vorsitzende

---

Geschäftsstelle der Ethik-Kommission Dornburger Str. 159 07740 Jena Fon: 03641-93 77 50 Fax: 03641-93 77 46  
Leiterin der Geschäftsstelle: Dr. U. Skorsetz  
Mitglieder: Ärzte: Prof. Dr. A. Hoffmann, Prof. Dr. D. Barz, Prof. Dr. U. Brandl, Dr. A. Machnik, Dr. H. Sayer;  
Jurist: Prof. Dr. E. Eichenhofer; Medizintechniker: Prof. Dr. E. Hansen; Ethiker: Prof. Dr. N. Knoepfler; Pflege: M. Gernat